

Chiarissimo
Prof. Pao
Maggiore

Istituto d'Igiene e Batteriologia della R. Univ. di Catania
diretto dal prof. Eugenio Di Mattei

D.^r SALVATORE CONA

I presunti parassiti

nei tumori maligni

(Ricerche batteriologiche sperimentali)

ESTRATTO DALLA TESI DI DOTTORATO
IN MEDICINA E CHIRURGIA 1897

NAPOLI
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
Largo dei Bianchi allo Spirito Santo N. 1 a 4
—
1898

Istituto d'Igiene e Batteriologia della R. Univ. di Catania
diretto dal prof. Eugenio Di Mattei

D.^r SALVATORE CONA

I presunti parassiti *nei tumori maligni*

(Ricerche batteriologiche sperimentali)

ESTRATTO DALLA TESI DI DOTTORATO
IN MEDICINA E CHIRURGIA 1897



NAPOLI
TIPOGRAFIA COOPERATIVA
Largo dei Bianchi allo Spirito Santo N. 1 a 4

—
1898

=====
PROPRIETÀ LETTERARIA
=====

Si vende presso l'Autore in Caltagirone (**Catania**)

L. 3,00.

AI SUOI MAESTRI

CLEMENTI E DI MATTEI

QUESTO LAVORO L' AUTORE



Arduo l'argomento, che imprendo a trattare; difficile ancora la soluzione, che tiene destе le menti più elette; mi è stato sprone però la novità del quesito; l'interesse sommo, che ne hanno preso gli studiosi; l'attività febbrile, che regna nei laboratori; l'entusiasmo vivo, che ha creato i più svariati lavori: sia dato anche a me, piccolo affluente in sì grande oceano, apportarvi senza azzardo un lievissimo contributo, come risultato di molteplici ricerche batteriologiche, intese a definire il problema.

Se idee strane sono state messe avanti nel campo scientifico, se teorie più disparate si sono scalzate l'una l'altra, se opinioni più contrapposte hanno reso vieppiù insolubile la questione, non tanto certo, quanto per l'etiologia parassitaria dei tumori maligni. La batteriologia, che a passi di gigante in questo scorcio di secolo ha meritamente invaso e invade tutta la patologia, compresi gli argomenti, che sono stati sempre un mistero, ha osato porre il suo piede anche nella etiologia dei tumori, sconvolgendo dalle fondamenta, quanto era stato consacrato dai grandi luminari della scienza.

La istopatologia cominciò a fuorviare dal retto sentiero gli studiosi, i quali trasportati da false chimere videro al microscopio quanto non si ideò mai, dandovi interpretazioni impossibili.

Veramente se gli osservatori, dice un autore, fossero stati meno correvi nella dimostrazione delle forme riscontrate; se non si fossero perduti a disegnare forme le più inverosimili, per ricostruire il ciclo evolutivo e riproduttivo del parassita; se si fossero messi con più impegno all'isolamento del parassita dal tessuto neoplastico, non che alla riproduzione negli animali del neoplasma con inoculazione di tessuti freschi; se si fossero meno affannati dietro metafisiche sottigliezze, desunte da sembianze diverse, a quest'ora molti errori si sarebbero evitati e le discussioni sterili e futili si sarebbero scongiurate.

Pure il Cornil ha fede, che col tramonto del secolo XIX la quistione si sarà stabilita.

Nè è giusto il consiglio di Steinhaus, il quale vistosi in tale pandemonio conchiude: essere tempo di incominciare il lavoro di nuovo; questa volta però con più calma, con più critica, senza trascurare il metodo di ricerca scientifico, donde è dipeso il più degli errori commessi. Ma no: si lasci ad ogni osservatore fantasticare come vuole, siano permesse tutte le congetturazioni, sia ad ognuno dato deporre la propria pietra nei grandi edifici: i Congressi e le Accademie, a ciò sorte, sapranno crivellare e dalla lotta accanita ma posata senza spirito di parte, un giorno, che non è ben lontano, dovrà nascere la verità. Che se gli studi fatti del resto, non hanno avuto altro vantaggio, almeno sono giovati a porre in evidenza una quantità di minuti particolari sulla struttura dei tumori già prima negletti.

*
* *

E invero di Anatomia patologica tanto mi servii, quanto per rafforzare la diagnosi dei miei casi studiati, dopo che i miei maestri più competenti se ne erano occupati abbastanza.

Compresi invece, che le considerazioni istopatolo-

giche avessero dovuto essere avvalorate dai fatti sperimentali, e precisamente bisognava:

1° Che le forme intravviste nellè sezioni istologiche, presupposte parassiti specifici si fossero potute isolare e coltivare, studiandone la biologia.

2° Che così avute in coltura pura e iniettate avessero dato luogo allo stesso processo neoplastico.

3° Che l'inoculazione dei pezzi freschi del tessuto leso avesse potuto riprodurre la malattia. I fatti positivi così bene armonizzati colle vedute anatomico-patologiche insieme, avrebbero determinato assolutamente la specificità del microrganismo, qualora si fossero potuto soddisfare le altre condizioni messe avanti dal Kock, cioè:

a) La presenza costante del microrganismo in tutti i casi della stessa malattia.

b) L'assenza sua in tutti i processi, che non sieno quello.

Ecco dove approdare il mio lavoro, e per ciò valsemi l'esatto indirizzo del prof. Di Mattei; presso il cui Istituto d'Igiene impresi lo studio, del che colgo occasione per esternargli i miei più sentiti ringraziamenti.

Non sarà fuor di proposito pertanto sorvolare con fugaci accenni sulla storia delle Epoche parassitarie, che hanno attraversato i tumori nella interpretazione dei loro elementi etiologici, così riunendo in una rivista affatto futile tutti i materiali sparsi nella letteratura.

I tumori contano tre epoche parassitarie.

I. degli schizomiceti.

II. dei protozoi.

III. dei blastomiceti.

Rimarrebbero dei microrganismi gl' ifomiceti ancora: voglio augurare, che l'avvenire serbi loro anche la sorte di comparire in iscena, rappresentare la loro parte e porre fine alla commedia parassitaria dei tumori.

I. Schizomiceti

Tale periodo conta: il diplococco di Rappin (1886) nel cancro; il bacillo di Lampiasi (1), Scheurlen (2), Sanarelli e Bernabei (1887) nei carcinomi e sarcomi; il bacillo di Schill, Weigert, Klebs, che si comporta come quello della tubercolosi nel linfosarcoma e nei linfomi leucoemici; i bacilli di Koubassoff, di Fränckel (3) nel carcinoma e sarcoma; le zooglee di Domingo Freire nel carcinoma, dando luogo in coltura a bacilli colle estremità arrotondate; i cocchi e filamenti bacillari di Ballance e Shattock (4) nel carcinoma; il micrococco anaerobico di Moty (1894) nel sarcoma non che i diplococchi, streptococchi, bacilli di Galippe e Landouzy (5) nei fibromiomi uterini e nel liquido di cisti ovariche. Tali elementi invano ricercarono il Makara nel laboratorio di Kovacs; Affanasiew nel laboratorio di Klebs in Praga; mentre pubblicazioni posteriori di Baumgarten (6), Pfeiffer (7), van Ermengen dimostrarono, che tali microrganismi sono banali, puramente accidentali, veri saprofiti, identici al *proteus vulgaris* dell'Hauser, affatto patogeni per lo sviluppo del tumore canceroso o sarcomatoso; anzi il *Rosenthal* riteneva, che il bacillo di Scheurlen si trova anche in tessuti sani, perfettamente identico a un bacillo, che vive normalmente alla superficie della pelle — *leptotrix epidermidis* — descritto da Bizzozzero e coltivato da Bordoni-Uffreduzzi.

Il *Sanquirico* inclina a ritenere non del tutto accidentale e indifferente la presenza dei bacilli, ponendola in rapporto collo sviluppo dei neoplasmi,

(1) *Lampiasi* Riforma Medica 1888.

(2) *Scheurlen* Deutsche med. Wochen schrift 1887.

(3) *Fränckel* Münch. med. Woch 1887.

(4) *Ballance e Shattock* Brit. Med. Journ 1887.

(5) *Galippe e Land* Gazz. des Hopit. 1887.

(6) *Baumgarten* Centr. f. Bact, und Paras. V. III.

(7) *Pfeiffer* Deut. Med. Wochen 1888.

quando il tessuto da essi invaso si trovasse in qualche modo predisposto a risentire gli effetti della loro presenza.

Senger (1) sostenendo la grande rassomiglianza tra la evoluzione dei tumori maligni e quella delle infiammazioni microbiche, ricorda i casi di cancro numerosi, che si osservano nei lavoratori di pece e di paraffina e negli spazzacamini, cancri che spesso attaccano i giovani, in cui alcuna predisposizione esiste al cancro. Egli al LXI Congs. Ted. di Colonia 1888 accenna a dimostrare con l'esempio del carcinoma dello stomaco, come l'ipotesi dell'elemento infettivo non sia indispensabile per la patogenesi del neoplasma e solo può essere fondata artificialmente dall'ardita ipotesi di una simbiosi fra le cellule del tumore e i germi infettivi.

Così la teoria batterica segna il suo tramonto e parecchio viene dimenticata, aspettando il risorgimento per opera dei francesi, come appresso dirò.

II. Protozoi

Da una classe di questi elementi, denominata *coccidi* o *psorospermi*, parassiti propri delle rane, dei pesci, conigli, colombi, il Pfeiffer ne volle designare una sottospecie col nome di amebo-sporidi, quali agenti patogeni dei tumori maligni. Così nello stesso senso si parlò del coccidio tipo Darier, del coccidio tipo Albarran (2), del coccidio tipo Sjöbring (3), Foà (4), Ruffer (5), della gregarina monocistidea o *ropalocephalus carcinomatosus* del Koroitneff e Kurloff, del sarcolito dell'Adamkiewicz (6)

(1) *Senger* Berl. Klin. Wochen 1888.

(2) *Albarran* Compt. rend. Soc. Biol. 1889—Semaine Medical 1889.

(3) *Nils Sjöbring* Fortschritte der Medic. 1890.

(4) *Foà* Gazz. Osped. 1893—Rif. med. 1894 — Centr. fur Bact und Paras. 1892 — Arch. Sch. med. vol. XVII.

(5) *Ruffer* The Brit med. Journ. 1882.

(6) *Adamkiewicz* Wiener med. Blätt, Jahr 1890 — Centr. f. allgm. Path. 1891 — Fortschr der medic. 1893.

dello ematozoario di Kähane , dell' istozoazio di Nepveu.

Il *Thoma* (1) intravide delle forme rotonde, granulose rifrangenti, incapsulate perfino nei tumori epiteliali e le suppose di natura parassitaria; il *Malassez* le ritenne analoghe ai psorospermi oviformi del consiglio; il *Darier* (2), poi addirittura dopo suoi studi particolari sul morbo di Paget o eczema precanceroso della mammella, avvalorati da ricerche ulteriori del *Wickham* (3), con questo dedusse assolutamente che gli epiteliomi sono di natura parassitaria, devoluti ai coccidi.

Questa scoperta colpì gli studiosi e fu un continuo trovare di psorospermi in tutti i tumori per opera di Cornil, Dubreuilh, Sims Woodhead (4), con Douglas Stanley, Soudakewitch (5), che li vede perfino muovere con Ruffer (6), quando questi con Walker (7) aver asserito prima non aver mai visto parassiti nei nuclei delle cellule cancerigne, e contemporaneamente della scuola coccidica fecero parte il Cattle (8), Miller (9), Foà, che prima avversario, poi scettico, indi favorevole sin dal 1889 mise avanti metodi di colorazione tutt'affatto particolari, Clarke (10), Hache (11), Vincent (12), Plimmer (13), Bourchardt (14), Podwyssoszki (15), Sawtschenko, Borrel (16), Vedeler (17), Hutchinson, Kürsteiner, Bus-

(1) *Thoma* Fortsch. der Medic. 1889.

(2) *Darier* Compt rend. Soc. Biol. 1889.

(3) *Wickham* Ann. derm. et Syphil. 1890.

(4) *Sims Woodhead* Brit. med. Journ. 1892.

(5) *Soudakewitch* Centr. f. Bakt. und Paras. 1893.

(6) *Ruffer* Brith med. Journ. 1882.

(7) *Walker* Brith med. Journ. 1892.

(8) *Cattle* Journ. of. Path. and Bact. 1894.

(9) *Miller* The lancet Uov 1893.

(10) *Clarke* The Brith med. Journ. 1893.

(11) *Hache* Union med. Nord-Est 1890.

(12) *Vincent* Ann. de Micrographie 1899.

(13) *Plimmer* Journ. of. Path. and Bact 1893.

(14) *Bourchardt* Virchow's Archiv. 1893.

(15) *Podwyssoszki* Centr. f. Bakt. und Paras. 1892.

(16) *Borrel* Montpellier 1892.

(17) *Vedeler* Conts f. Bakt. und Paras. 1894.

ser, Plinomis, Neisser, non che lo stesso Metschnikoff.

Con tutta questa serie di osservatori le opinioni sullo stesso elemento parassitario furono controverse. Il parassita avea sede intracellulare o intercellulare? avea sede intranucleare o estranucleare? avea nucleo o no? si osservava nelle cellule in divisione mitotica? Mai due soli furono d'accordo. Si comprende di leggieri come la teoria coccidica riguardata dal punto di vista solo morfologico e con tale discordanza d'idee avesse dovuto fare sorgere nel contempo altri autori, i quali avrebbero voluto veder bensì in quei preparati anatomo-patologici al microscopio delle alterazioni cellulari, delle degenerazioni, inclusioni cellulari.

E il primo, che sorse ad emettere dei dubbi sulla natura degli organismi parassitari, fu lo *Steinhaus* (1), il quale dichiarò apertamente, che tutti i lavori favorevoli alla teoria parassitaria coccidica, aveano base fragile e si addimostravano come un parto fantastico della mente degli osservatori, augurandosi che la prima disfatta toccata ai bacilli sarebbe presto seguita da una seconda per i coccidi. Egli affermò che tipici tumori epiteliali possono essere prodotti da coccidi e il cavallo di battaglia di questa teoria è costituito dagli adenomi del fegato dei conigli, dove sempre si rinviene il coccidio oviforme; ma fu molto ben lontano dal pensare che dei coccidi si potessero rinvenire nei tumori dell'uomo, facendosi forte della proposizione pronunciata dal Metschnikoff, il quale pur convinto fautore della teoria parassitaria, nell'osservare dei preparati contenenti le pretese spore ebbe a dire, che desse non erano altro che figure cromatiche del nucleo delle cellule cancerigne.

Klien (2), imbevuto delle idee di Altmann sulla parte delle granulazioni protoplasmatiche nella vita e negli scambi cellulari, imprese dimostrare che

(1) *Steinhaus* Centr. f. allgemeine Pathol. 1894,

(2) *Klien* Beiträge in Path. Anat. 1892 vol. II.

i corpuscoli voluti parassiti sono dei derivati dai granuli adipogeni di Altmann, molto più che si riscontrano anche nei tubercoli e nelle atrofie infiammatorie; diffatti egli avea potuto dimostrare le stesse forme in una capsula surrenale tubercolotica e nei gangli tubercolotici dell'uomo e del bue.

E come degenerazioni cellulari furono anco ritenute da eletta schiera di osservatori: Pilliet, Grassi coi suoi discepoli (Castronovo, Ferrone, Massari) (1), il D'Anna, Morpurgo, Brauer, Audry (2), Unna che ritenne i psorospermi di Darier e Wickham come delle cellule Malpighiane edematose, Banti (3), Duenschmann (4), Ribbert, Hanseemann, Klebs (5), Hlava, Schütz (6), Felix di Bruxelles, Duplay, Cazin (7), Stroebe (8), Brigidi (9), Schwarz, Paltauf, Hanau (10), Shattock, Power d'Arcy (11), Siegenbeck van Heukelom (12), Török (13), Letulle, Karg, Noeggerath (14), Ohlmacher ecc.

Fabre Domergue (15) considerò le inclusioni intracellulari come trasformazioni delle cellule cancerigne e studiò accuratamente la gradazione insensibile tra la cellula cancerosa tipica, la cellula in via di degenerazione e quella che contiene incluse forme di aspetto coccidico, desumendone trattarsi di una pura rassomiglianza, anzi che di una vera inclusione di origine esogena; di modo che una semplice analogia

- (1) *Ferrone e Massari* Rif. med. 1893 vol. III.
- (2) *Audry* Ann. dermat. et syphil. Apr. 1896.
- (3) *Banti* Rif. med. 1893.
- (4) *Duenschmann* Journ. of. Path. and Bact. 1894.
- (5) *Klebs* Deutsch med. Wochen 1890.
- (6) *Schütz* Münch med. Wochen 1890.
- (7) *Cazin* Journ. de l'anat. 1890.
- (8) *Stroebe* Zieglers' Beitrage 1892.
- (9) *Brigidi* Gazz. Osped. 1893.
- (10) *Hanau* Britsh med. Journ. ottobre 1889.
- (11) *Power d'Arcy* Journ. of. Path. and Bact. 1894.
- (12) *Siegenbeck* Congres. de Berlin 1890.
- (13) *Török* Monat f. prakt dermat. 1892.
- (14) *Noeggerath* Wiesbaden 1892.
- (15) *Fabre Domergue* Ann. de micrographie 1894 — Congr. franc. de chirurg. 1891 — C. R. de Soc. de biolog. 1892.

di forma non sarebbe stata sufficiente per assegnare a cellule epiteliali la qualità di sporozoari.

Pianese (1) in un lavoro importante istopatologico studiò tutte le fasi della moltiplicazione delle cellule cancerigne, servendosi di particolari metodi di fissazione e colorazione e potè smentire tutti i coccidi intravisti, accennando a tutte le false interpretazioni date, che a me dispiace non potere consacrare nel lavoro. Solo dirò, che nello studiare egli la metamorfosi mucosa e la degenerazione colloidea delle cellule cancerigne, facendo paragone dei pezzi di tessuti, ove queste alterazioni si trovano facilmente, cioè la ghiandola sottolinguale per la metamorfosi mucosa e la tiroide per la degenerazione colloidea, coi pezzi di carcinoma, specie mammario, venne a conchiudere, che i voluti corpi di Foà mostravano ai suoi processi di colorazione la stessa reazione dei blocchi di sostanza colloidea della tiroide; di fatti, qualunque fosse stata la loro forma, a stella, a rosetta, presentavano sempre nel centro soltanto o solo alla periferia piccolissimi blocchi di una sostanza molto rifrangente, che si colorava in rosso vivace, come gli ammassi colloidei della tiroide.

Roncali tacciò di errore i lavori, sostenitori della teoria coccidica, poichè gli AA. aveano pigliato per stati di sporificazione del parassita e per sporocisti, elementi e nuclei in via di degenerazione granulosa, non pensando che gli sporozoari parassiti dell'uomo e degli animali non sono atti a determinare processi di neoformazione analoghi a quelli, che si vedono nella formazione dei neoplasmi.

Dopo tanta lotta istopatologica quali conclusioni se n'erano dedotte? Le due scuole ne rimanevano affatto scosse. Finchè non si riusciva a isolare i pretesi sporozoari fuori dai tumori, ottenerli in cultura pura e riprodurre il carcinoma colla loro inoculazione, le asserzioni fondate sul riscontro morfologico erano da porsi in quarantena, dappoichè anche la dimostrazione sicura di un elevatissimo riscontro

(1) *Pianese* Riforma medica 1894.

morfologico dei corpuscoli del carcinoma con gli sporo-
zoari non avrebbe fatto che indicare la presenza,
la sola esistenza dei parassiti nei carcinomi, senza
apportare una prova certa dei rapporti etiologici
dei parassiti col carcinoma istesso.

**Si trasmette il processo neoformativo? quale im-
portanza dargli? Esiste il contagio dei tumori
maligni?**

I primi tentativi di trasmissibilità furono iniziati
dal Darier col cancro secondario allo eczema della
mammella con risultati negativi come quelli ottenuti
da Torök, Ravogli non che dallo stesso Wickham
il quale pur avendo tentato su di sè stesso la ri-
produzione sperimentale del M. di Paget non ebbe
esito più felice.

Il *Geissler* al 24° Congr. di Soc. Tedesca di Chir.
comunicò di avere innestato un cancro a cavolfiore
dallo scroto di un cane in quello di un altro, otte-
nendone la riproduzione tipica con diffusione gene-
rale, peritoneale e metastasi nei gangli mesenterici
e prevertebrali.

A ciò rispose l'Israël notando, che le escrescenze
a cavol fiore potevano non essere di natura carci-
nomatosa come del resto stabilirono i preparati
anotomo-patologici.

Boinet nelle sue molteplici inoculazioni ammise
la possibile trasmissione; quelle numerose di *Arloing*
per trapiantare il cancro dall'uomo agli animali riu-
scirono sempre infruttuose non meno di quelle di
D'Arcy, Power, Trasbot, Billroth, Maas, Doutrelepont,
Albert, Senger, Koster, Senn, Schottelius, Kahlden,
e mie (1) in un caso di morbo di Paget dalla Cli-
nica del Clementi (1896).

Il *Mayet* di Lione nella sua relazione fatta all'Accad
Sc. Parigi 1893 circa i risultati sulle inoculazioni

(1) Vedi Cona: Monografia sul morbo di Paget.

del cancro umano o dei prodotti cancerigni agli animali, pervenne alle seguenti conclusioni :

— gl'innesti dei pezzetti di tessuto canceroso umano nel topo bianco si riassorbirono senza alterazione locale nè generale, almeno durante sei mesi dalla inoculazione.

— il tessuto macerato in glicerina diede un liquido che introdotto più volte nell'organismo del topo bianco potè produrre talvolta lo sviluppo di un neoplasma cancerigno.

— il risultato si aveva dopo un periodo lungo di incubazione e nei casi più certi dopo undici mesi dall'ultima inoculazione.

— se non si aveva il neoplasma, l'animale soccombeva ad una cachessia simile tardiva senza lesioni anatomiche apprezzabili.

Ciò poteva militare in favore della teoria parasitaria? no, perchè già nei liquidi iniettati non esisteva traccia di elementi viventi; quindi si trattava di una metastasi indiretta delle cellule cancerigne, di una vera disseminazione, in cui la cellula trapiantata, dotata di una attività proliferativa indefinita avea bene attecchito.

Del resto l'Hanseman l'avea dimostrato, che la mitosi asimmetrica negli epiteliomi dipende dal fatto, che la cellula neoplastica è capace rinnovarsi, conservando l'energia di sviluppo e la facoltà di crescere metastaticamente nei punti più diversi del corpo.

Così si spiegheranno le inoculazioni positive in parte di Duplay e Cazin, di Eiselsberg, Pfeiffer, Morau, Vialleton, Francotte, de Rechter, Bergmann, Langenbeck, Follin e Lebert, Boinet, Hahn, Vehr, Hanau, Iurgens.

Parimenti si spiegherà il contagio messo avanti per appoggiare la natura parassitaria dei tumori maligni, non che l'autocontagio: così cancro al retto indi all'ano (Kraske); cancro al labbro superiore indi a quello inferiore (Bergmann), non che altri casi di Mayer, Zweifel, Hildebrant, Lücke.

Delore cita al Congr. di Blois diversi casi di cancro

in mogli di cancerosi dopo una gravidanza; sembra che l'organismo del marito abbia agito su quello della donna, avendo il feto intermediario.

Gueillot 1891-94 può raccogliere circa quaranta casi favorevoli alla ipotesi della contagiosità del cancro. Già *Tulpins* 1894 e *Peyriche* sia dal 1774 riferiscono casi di infezione da uomo a uomo.

Duplay segnala un caso di contagio cancerigno in una donna, che 6 mesi prima avea perduto il marito con la stessa malattia.

Demarquay di 134 cancri della verga, in un solo caso, riferisce al Congr. Intern. d'Ig. e dermogr. a Pudapest (sett. 1894), è stato possibile dimostrare un tumore cancerigno nell'utero della moglie di uno. Di autoinoculazione parlò *Courtin* al 7° Congresso Franc. di Chir. (apr. 1893), *Hahn* e altri ben pochi. Rarissimi casi di vero contagio, di endemia cancerosa possono essere ritenuti tali: quello riferito da *Badd*, cioè di 5 chirurghi, che in poco morirono di cancro, tutti e cinque facienti parte del corpo sanitario dello Spedale North Devon; quello riferito da *Delotte* che contemporaneamente in un quartiere di Limoges si ebbero tre casi di cancro; *Roth* riferisce cinque casi vicini di casa e poi *Armandet*, *Sorel*, *Pfeiffer*, *Guelliot*.

Si possono isolare gli sporozoari? avuti in coltura pura si può riprodurre colla inoculazione il processo?

È risaputo che il coccidio oviforme del coniglio si può coltivare; orbene mai alcuno ha potuto isolare uno sporozoario dai tumori maligni, a cominciare dal *Darier* a finire alle mie ricerche batteriologiche su di un caso di Morbo di Paget, come in altro lavoro è esposto.

Molto importante, a dir il vero, fu il tema assegnato dal Petrone di Catania al dott. *Licciardi* (1) per la sua Tesi di Laurea 1894.

(1) *Licciardi* Rif. medica 19 sett. 1894.

Petrone diceva: partendo dal punto di vista che i tumori nella fase di metastasi dimostrano il *maximum* della loro specificità, per cui si disseminano e riproducono a distanza, sapendo che in tale fase il sangue è principalmente il veicolo del seminio specifico, se veramente la causa dei tumori maligni è parassitaria, il tempo e le condizioni migliori per trovare e studiare il parassita dovrebbero essere appunto, quando il sangue degli ammalati di cancro o sarcoma si trova nella fase di metastasi. Il *Licciardi* venne a concludere: dall'esame batterioscopico del sangue non si è potuto constatare alcun elemento parassitario protozoo; l'innesto del sangue ha dato bacilli e cocci, che inoculati ai conigli se n'è avuta la morte per setticemia.

Stando le cose in siffatta guisa il *Delepine* (1) concludeva, che, dal momento che si può ottenere la coltura più o meno facile dei coccidi (*Sheridan*, *Cooper*, *Balbani*...), fino a che noi non otteniamo colture degli elementi dei suddetti tumori, siamo in grado di dire, che dessi non sono psorospermi e che quindi sia il carcinoma che il sarcoma non sono costituiti da esseri parassitari, almeno per quelli sinora conosciuti e coltivabili; molto più che l'esame morfologico li confonde con le degenerazioni cellulari. Nè il fondarsi su alcune colorazioni tipiche e alcune apparenze di moltiplicazione è sufficiente; per ciò che non sempre si colorano ugualmente, anzi molto variabilmente e la stessa variabilità di reazione si osserva in prodotti di varie degenerazioni protoplasmatiche, specie colloidee. Inoltre molte forme cellulari descritte come speciali al cancro e al sarcoma si ritrovano nei tessuti cronicamente infiammati ed è perciò che il *Power d'Arcy* con rossore in faccia pronunciava il suo giudizio al proposito dicendo:

“ Le ultime investigazioni sopra l'intima struttura degli epiteliomi hanno dimostra la nostra ignoranza intorno ai mutamenti, cui possono andare incontro le cellule epiteliali in seguito ad irritazione;

(1) *Delepine* Bull. med. 1891 — British med. Journ. 1892.

forme che possono facilmente dimostrarsi come dovute a semplice irritazione, sono ripetutamente state considerate come protozoi e forme parassitarie nelle cellule carcinomatose. Teorie fantastiche sopra l'origine dell'epitelioma sono state erette sopra queste fondamenta erronee. „

Ecco già che la teoria coccidica tentennava abbastanza e minacciava crollare, quando fu abbattuta di colpo da chi tanto avea fatto per metterla avanti, il Darier.

Egli con la modestia propria dello scienziato pronunciò il *poenitet* palesamente ad un mondo scientifico e da solo pose fine alla lotta accanita.

Egli, dunque, che avea cominciato a intravedere psorospermi nella sua psorospermosi follicolare vegetante, nel morbo di Paget, nell'epitelioma, nei tumori maligni in genere, in una nota sulla anatomia patologica della Psorospermosi, dalla quale erano partiti tutti gli errori, a proposito di un caso presentatogli da Hallopeau, si ricredette dal suo giudizio parassitario scrivendo: (1) “ i fatti, che mi è stato permesso constatare recentemente, non militano in favore della interpretazione, che io aveva ammesso altre volte e secondo la quale i corpi rotondi, i granuli, sarebbero stati dei psorospermi o coccidi cioè degli elementi parassitari. Tali fatti conducono al contrario a considerare queste singolari formazioni come delle cellule alterate, degenerate.... ho cercato con cura dei parassiti soprattutto nelle lacune e nei vacuoli e ciò vanamente; mai ho potuto riscontrare alcun elemento, che sia stato possibile considerare come un agente patogeno „.

Così il Darier possiamo dire avere rappresentato l'alpha e l'omega della teoria coccidica, la quale cadde assolutamente.

(1) *Darier*: Ann. derm. et syphil. Maggio 1896 p. 742.

III. Blastomiceti

E su questa ultima epoca finora, che contano i tumori maligni, sulla quale io voglio intrattenermi, perchè ad essa appartengo. Io farò la storia di tali elementi parassitari, esporrò le fasi evolutive che hanno subito, dimostrerò le mie osservazioni cliniche, avvalorate da ricerche sperimentali: le conclusioni derivanti e le considerazioni critiche, che ne trarrò, diano ai fermenti quel valore patogeno che loro è destinato nella etiologia dei tumori.

Mentre l'epoca psorospermica compiva la sua parabola e tramontava mandando qualche ultimo bagliore, un'altra era per i tumori si iniziava ancora più difficile, cioè quella blastomicetica.

I blastomiceti, i quali nel campo della patologia avevano taciuto, perchè considerati sino poco fa come semplici fermenti, entrano in iscena anch'essi a figurare quali elementi patogeni, specifici per lo sviluppo delle neoplasie maligne.

Ma qui la lotta è vieppiù accanita, dappoichè se per i coccidi, smentiti dalle ricerche sperimentali, fu il microscopio, che, sostenne le controverse opinioni; per i blastomiceti invece che si pretende isolare dai tumori e in colture pure inoculare, riproducendo classicamente la neoformazione, la questione cambia d'aspetto e il problema si rende ancora più insoluto.

Quando erano in decadenza gli studi istopatologici sul M. di Paget, tre soli osservatori italiani diedero cenno di possibili blastomiceti, cioè il *Banti* (1), che parlando della moltiplicazione dei parassiti patogeni di questa malattia, dice la potrebbe chiamarsi per gemmazione come succede nella divisione delle cellule del *saccaromyces*; l'*Aievoli* il quale assoluta-

(1) *Banti*. Lo sperimentale 1 marzo 1894.

mente afferma (1895) aver trovato blastomiceti in un caso di morbo di Paget e il *Sanfelice* che li preconizza semplicemente.

Russell (1) di Edimburgo, che mentre ferveva la teoria coccidica, anch'egli trova nei tessuti carcinomatosi (45 casi) dei corpi inclusi specifici, è l'unico, che non vuole ritenerli coccidi, chiamandoli bensì corpi *fucsinici* per la loro particolare reazione; ma dall'altro canto è il primo, che li considera come una specie di fungo appartenente ai funghi germoglianti per gemmazione (Sprosspilze di Nägeli) cioè parla di veri blastomiceti. Egli però destò poca fiducia, sia perchè non diede dimostrazione sperimentale, sia perchè tali corpi risentendo dei lavori antiparassitari, aveano di già perduto addirittura il significato di parassiti.

Otto Busse (2) studiando un sarcoma periosteale (?) molle magnicellulare della tibia di una donna, accanto a cellule giganti vede dei corpicciuoli splendenti, a doppio contorno di grandezza da un piccolo nucleo a una cellula epatica, rotondi od ovali, liberi od intracellulari; che per il 1° riuscito ad isolare e coltivare li riconosce blastomiceti insieme a Löffler, mentre Grawitz li considera coccidi; però non stabilisce alcun rapporto etiologico tra il sarcoma e il blastomicete trovato.

In una seconda nota poi afferma la donna essere stata affetta piuttosto di flogosi sottoperiosteale cronica della tibia, morta per una particolare infezione (detta *Saccharomycosis hominis*), decorrente sotto forma di una pioemia cronica, prodotta da un blastomicete. Non dà alcun risultato delle inoculazioni fatte a cani, conigli, topi, i quali solo morirono.

A dir il vero lo studio dei blastomiceti in relazione alla etiologia dei neoplasmi maligni è sorto in Italia mercè le ricerche sperimentali del *Sanfelice* e le osservazioni istologiche di *Roncali*.

(1) *Russell* Britsh med. Journ. 1890 dicembre.

(2) *Busse* Centr. f. Bakt. vol. XVI. 1894 — Virchow Archiv. Apr. 1895.

Sanfelice (1) nel corso di alcune sue ricerche sistematiche sui blastomiceti, che si sviluppano sulle frutta, dopo averne studiato la morfologia e la biologia, pensò sperimentare se qualche forma inoculata ai comuni animali di laboratorio si mostrasse patogena.

Ebbene con grande sua sorpresa egli trovò (1894) un blastomicete patogeno, il quale non gli parve tanto importante per le lesioni anatomo-patologiche, che produceva, quanto per la completa identità morfologica, che presentava nei tessuti, con le varie forme descritte come coccidi nei tumori maligni dell'uomo. Per la forma delle colonie, notata dal Cuboni e Pizzigoni come caratteristica del *Saccharomyces ellipsoideus* e per altre proprietà comuni a quelle dei saccaromiceti, gli viene dato il nome di *Saccharomices*; per le lesioni anatomiche che produce negli animali, il nome specifico di *neoformans*.

Il Sanfelice per dimostrare questi elementi specifici dei tumori avea due vie:

— o isolare in coltura pura un blastomicete da un tumore maligno e inocularlo in animali soggetti per avere la riproduzione del processo.

— oppure produrre con inoculazioni di colture pure di blastomiceti dei tumori.

Poca fiducia ebbe però del primo metodo, quantunque fosse riuscito ad isolarne e coltivarne sia da alcuni carcinomi della mammella, favoritigli dal Prof. Biondi, sia da alcuni epitelomi del labbro dell'uomo e del fegato del bue, mandatigli in esame dal Dott. Desogus, trattandoli con i suoi speciali metodi di colorazione, dappoichè sapeva quanto erano scarse le forme parassitarie nei tumori maligni dell'uomo e perciò per fare colture con esito positivo era necessario sottoporre il tumore a un minuto frazionamento per porre in libertà le rare forme parassitarie; ora in ciò fare nasceva sempre il sospetto, che dei blastomiceti dall'aria cadessero

(1) *Sanfelice* Ann. Ig. Sperim. vol. V Fascic. II—Centra f. Bakt. und. Paras. 1895.

sul tumore, traendo in inganno. Dunque si servì del secondo metodo (1).

Un mese dopo la comparsa della prima nota del Sanfelice, *Maffucci e Sirleo* (2) in una cavia morta di marasma trovarono un microrganismo molto simile a un blastomicete. Lo isolarono, coltivandolo in comuni terreni di nutrizione e conchiusero:

— 1° esiste un blastomicete patogeno coi caratteri di determinare fatti di neoproduzione d'indole cronica, i cui prodotti cellulari sono capaci di emigrare dal punto della neoformazione alle ghiandole linfatiche e che il parassita vive fuori e dentro gli elementi cellulari, e che emigra isolatamente o cogli elementi della neoproduzione.

— 2° desso parassita può distruggere le cellule in cui si annida, come può essere da queste alla sua volta distrutto, fino a trovare un prodotto patologico generato dallo stesso senza la sua presenza. Secondo detti OO. è fornito di un nucleo, confermato da Janssens per la moltiplicazione cariocinetica non che da Schmitz, Hansen, Strasburger, Zimmermann, Rivolta e Micellone, Busse, Fermi e Aruch. E siccome dentro al nucleo avvi una sostanza cromatica nerastra, fu dato al parassita il nome di *Saccaromyces niger*. Con tutto ciò gli AA. non si pronunciano sui rapporti tra blastomiceti e le inclusioni cellulari dei carcinomi (Sez. Chirurg. Policl. 1 giugno 1895); sicchè al X Congr. Chirurg. a Roma conchiudono che dalle ricerche di una serie di osservatori si è potuto bensì assodare il potere patogeno dei blastomiceti, ma che tutte le ricerche fatte finora danno sugli animali delle lesioni, che si avvicinano di più ai processi infiammatori cronici neoproduttivi, che a processi neoplastici.

E se questi blastomiceti sieno capaci di generare neoplasie sarcomatose e carcinomatose, dalle sole

(1) Per essere breve io esporrò in due quadri tutti i risultati dei vari Osservatori (pagina 44-47).

(2) *Maffucci e Sirleo* Policl vol. II c. 1895 p. 138 — Centr. f. allgm. pathol. 1896.

ricerche istologiche non si può coscienziosamente affermare, perchè non si ha la prova biologica; inoltre affermano le forme blastomicetiche potersi confondere con certe forme degenerative degli epiteli, dappoichè avendo fatto colture e innesti nelle cavie da un tumore dell'utero ebbero esito negativo, quantunque allo esame istologico si fossero notate le forme simili ai blastom., le quali in sostanza non erano altro, che residuo di protoplasma dell'epitelio cilindrico delle ghiandole del collo dell'utero, dalle quali partiva il neoplasma.

Corselli e Frisco (1) in un caso di sarcoma delle ghiandole mesenteriche con versamenti chiliformi (*Cervello*) ottennero un blastomicete in cultura pura, che negli animali riprodusse forme neoplastiche analoghe.

Curtis (2) dimostrò un nuovo blastomicete isolato da un tumore mixomatoso della regione crurale e lombare in un giovane; lo chiamò *saccharom. subcutaneus tumefaciens*, fermento analogo ma ben distinto per proprietà biologiche dai suddescritti.

Aievoli (3) trovò blastomiceti in un neoplasma retro-auricolare, in un epitelioma del ginocchio, in un sarcoma delle ghiandole sottomascellari, non che in un carcinoma mammario, senza dare notizie particolari di morfologia e biologia.

Aruch e Fermi (maggio 1895) ottennero degli ascessi nel coniglio con innesto di blastomiceti. Gli AA. credono che il criptococco di Rivolta e Micellone scoperto nel 1872 come causa del farcino criptococcico o farcino benigno o linfangioite epizootica, e ritenuto sporozoario dal Canalis, Piana e Galli-Valerio, appartiene veramente alla classe dei blastomiceti dopo averne studiato un caso nel laboratorio di Celli (Rif. med. 1895 p. 339), affermando pure non essere improbabile, che i parassiti del

(1) *Corselli e Frisco* Ann. d'Igiene Sperim. 1895.

(2) *Curtis* La presse medicale 1895 — Ann. Instit. Pasteur 1896 VIII.

(3) *Aievoli* Rif. med. vol. IV 1895—Policlinico anno II 1895.

papilloma cheratogeno del cavallo (crapaud) ed altri papillomi di animali domestici descritti da Valentini, sieno blastomiceti.

Fumagalli e *Alfieri* riuscirono a dimostrarli in un epitelioma epibulbare.

Cozzolino di Napoli li vede nei preparati anatomicopatologici di ipertrofie comuni della mucosa dei cornetti nasali, non che in un epitelioma ulcerato del padiglione dell'orecchio.

Certo che dopo Sanfelice il più strenuo sostenitore della teoria blastomicetica nei tumori è il *Roncali* (1), il quale in seguito alle sue osservazioni istologiche provò come tutte le forme descritte per coccidi e sporozoi nel cancro posseggono tutti e soltanto i caratteri dei blastomiceti. Egli disse: "Tutti gli AA. aver veduto identici sempre e genuini parassiti, ma l'hanno male interpretato, sbagliando nello assegnare loro il posto nel regno organico „.

Il *Roncali* ebbe a studiare un adeno-carcinoma ovarico o papilloma infettante, e poté rinvenire dei corpi rotondi, che veramente mise nella classe dei microsporidi, creata dal *Balbani*; quando avuta sotto mano la memoria di Sanfelice, cambiò concetto, sicuro di aver che fare non con parassiti di origine animale ma con veri fermenti. Combattè l'affermazione della esistenza di un nucleo nei Blastom., i quali veramente ne sono sprovvisti giusta l'opinione del *Raum* (2), *Moëller* (3), *Brefeld*, e *Sanfelice* (4) stesso. Che nel corpo cellulare dei blastom. si riscontrano granuli spendenti e molto rifrangenti la luce e che assumono il colore, è vero, ma non possono avere il valore di nuclei:

— per la forte rifrangenza della luce e splendidezza particolare ;

(1) *Roncali* Centr. f. Bakt. vol. XVIII — Policl. 1° aprile 1895 — Bull. Reale Accad. Rom. 1895-96 — Suppl. Policl. 20 marzo 1897 — Atti X Congr. ital. di chir. 1895 — Ann. di medic. navale anno III.

(2) *Raum* Zeitschrift f. Hygiene 1891.

(3) *Moëller* Centr. f. Bakt und Paras. 1892.

(4) *Sanfelice* Ann. de micrographie 1894.

— per la tessitura di questi granuli diversa da quella dei nuclei, non riscontrandosi mai nè fasi di riposo, nè di movimento ;

— perchè tali granuli non assumono ugualmente le sostanze coloranti sempre ;

— perchè tali granuli non prendono mai parte ai processi di moltiplicazione del parassita.

Indi riscontrò il Roncali il suo *Blastomyces vitro-simile degenerans* dopo avergli assegnato un posto tra i saccaromiceti e gli oidi di Brefeld, in un epiteloma della lingua e in metastasi ascellari di un sarcoma della ghiandola mammaria ;

in un adenocarcinoma primitivo del colon trasverso e discendente diffusosi secondariamente al grande omento e mesenterio, operato dal Durante e di cui fece relazione alla Società Lancisiana degli ospedali di Roma nella seduta 6 marzo 1897 ;

in un sarcoma magnosfero cellulare della cresta e corpo dell'ileo ;

in due sarcomi di cellule fusate del globo oculare partendo dalla corioidea, uno dei quali melanotico ;

in due sarcomi del mascellare superiore a elementi fusati, uno dei quali anco melanotico.

Egli affermò che i blastomiceti si possono trovare sia allo *stato giovane* senza membrana e con abbondante protoplasma cromatico, sia allo *stato adulto* o vecchio con membrana spessa e protoplasma cromatico poco abbondante, omogeneo o variamente granuloso, sia allo *stato degenerativo* cioè mancanti affatto di protoplasma o muniti di protoplasma sì modificato da perdere assolutamente ogni proprietà di tingersi coi colori d' anilina.

La scoperta italiana dei blastomiceti non desta alcun vivo interesse negli OO. stranieri, di modo che si può dire che nessun lavoro sorpassò le Alpi per confermare o contraddire gli elementi parassi-

tari. Solo la Rabinowitsch (1) si spiegò contraria ai blastom. di Sanfelice.

Ciò vuol dire qualche cosa; anzi io dirò che si sarà ritenuto giusto non perdere il tempo in ricerche inutili e inconcludenti, precisamente quello stesso, che il Sanfelice (2) diceva nella sua 2^a memoria per gli oppositori della teoria parassitaria quando si esprimeva che “ dei lavori dei pochi autori, che hanno ancora il coraggio di sostenere che le forme parassitarie, credute prima coccidi, appartengono a degenerazioni cellulari o si trovano accidentalmente nei tumori, non vale la pena farne menzione, non avendo altro da considerare in essi che il tempo perduto in ricerche inutili e inconcludenti „.

Di modo che questi blastom, fuori non furono tenuti nel benchè minimo conto e si tacque; in Italia però sorse qualcuno a combatterli ed oggimai gli studi del D'Anna, che escono dallo stesso ambiente, dal quale sono sorti quelli del Roncali, le osservazioni di pochi autori (De Giaxa, Durante, Pianese, Campana, Maffucci, D'Urso) tutte contemporanee alle mie modestissime ricerche, avvalorate da considerazioni critiche, puossi dire sieno stati sufficienti a dar di crollo a questa ultima epoca parassitaria, la quale minaccia di spegnersi ben presto.

D'Anna non avendo cultura pura, nella sua prima memoria fece uno studio tutto istologico su circa 70 epitelomi, cercando stabilire la presenza del parassita e le alterazioni indotte nei tessuti possibilmente e la identificazione con le forme del Sanfelice.

Usò il 1° metodo di colorazione, il quale, ritenuto specifico, pure molte volte l'ha fatto tentennare avendo avuto lo stesso risultato con epiteli corneificati, con elementi del corpo mucoso di Malpighi, con tutte le cellule in via di corneificazione, con i secreti all'interno di cisti degenerative degli epite-

(1) *Rabinowitsch* Zeitschrift für Hyg vol. 21.

(2) *Sanfelice* Ann. Ig. Sperim. 2^a memoria.

liomi, con le emazie degenerate degli stravasi sanguigni, con molti elementi degenerativi, con elementi che subiscono una generazione albuminoide.

In quattro casi solamente potè imbattersi con possibili forme parassitarie, di cui escluse però i rapporti col tessuto patologico, tanto da concludere che “a parte il fatto che i filtrati di colture di blastomiceti non danno risultato iniettandoli ad animali (Maffucci), a parte il fatto, che i tumori artificiali con colture pure non durano ma si riassorbono, allo stato presente della questione gli AA. bisogna che si *mettano* d'accordo sulla idealità degli elementi parassitari isolati; *determinino* bene se è unica la varietà patogena o più, se il decorso è sempre tipico ed uniforme, se iniettato esso sia capace stimolare in senso specifico il tessuto dando luogo ad epiteloma o connettivoma; *determinino* se istologicamente i prodotti tumori non sieno dei granulomi o quelle forme volute come cancri e di cui parlò l'Israel all'ultimo Congresso Tedesco.”

In un altro lavoro poi il D'Anna conchiude:

“Dai risultati ottenuti finora nulla può ancora affermarsi in pro d'una origine parassitaria dei tumori maligni. Blastomiceti, sebbene raro, possono rinvenirsi nei tumori maligni e le prove stanno nelle osservazioni istologiche e batteriologiche. La presenza però di questi funghi nelle neoplasie epiteliali manca ancora di tutti quei dati, che valgano con sicurezza a farci affermare che il processo neoplastico si inizia direttamente sotto lo stimolo di questi parassiti patogeni. Infine tali blastomiceti si riscontrano pure in una serie di processi morbosi e non sono quindi specifici degli epitelomi „

A questo punto stavano le cose, quando io imprendendo le mie ricerche batteriologiche nello Istituto d'Igiene, diretto dal Di Mattei, che sono durate per due anni. Qui m'intratterò di un sarcoma della mammella destra, operato dal Clementi. Un carcinoma secondario della mammella è stato

oggetto di un altro lavoro, non meno importante, per l'argomento, inteso sotto il nome di morbo di Paget (1).

*
* *

Storia clinica

N. N. d'anni 25, nubile.

Parenti di buona salute; nessuna nota ereditaria *Anamn. rem.* Sin da bambina ha sofferto febbri reumatiche con dolori artritici violenti. Giovane fu affetta da una bronchite indi da febbri intermittenti, che dopo 5 mesi guarirono con la somministrazione del chinino.

Anamn. pross. Nel settembre 1896 in campagna fu sorpresa da un dolore pungente alla parte esterna e inferiore della mammella destra, sicchè portata la mano sulla regione constatò un gonfiore in seno della mammella della grandezza di una piccola arancia, quale mantenne occulto. Crescendo intanto a vista d'occhio ogni giorno, lo fece manifesto alla madre che nessun rimedio empirico trascurò, perchè quella tumefazione fosse scomparsa. Inutile; la mammella ingrandì vieppiù col sopraggiungersi dei dolori reumatici tanto che andata per il medico, questi consigliò subito l'operazione e l'inferma entrò in Clinica il sette dicembre 1896.

Stato attuale praticato il 9 dicembre.

L'esame generale addimostra l'inferma essere di costituzione scheletrica regolare, con masse muscolari e pannicolo adiposo discreto, colorito della cute un po' terreo e quello delle mucose visibili alquanto pallido.

Come fenomeni generali abbiamo febbre con persistenza di dolori articolari specialmente all'arto inferiore destro da rendere la deambulazione difficile;

(1) V. Cona monografia sul morbo di Paget.

decubito più possibile dal lato destro. Polso 100. Respiro 24.

I fenomeni morbosi tratti coll'esame fisico della regione affetta sarebbero:

Ispezione. Alla ispezione della regione mammaria notasi a destra una enorme tumefazione, della grandezza d'una testa di un adulto, di forma globosa; la pelle che la ricopre è perfettamente regolare liscia, brillante, con una rete venosa molto sviluppata, fortemente distesa, di colorito violaceo, variegato.

Il capezzolo è scomparso, essendosi appianato.

Palpazione. Si conferma la tensione e la uniformità della pelle liscia, assottigliata, spostabile in tutti i sensi; non si suscita dolore; consistenza dura e presso che inuguale in tutta la superficie della tumefazione con una certa elasticità all'interno e in alto.

Pigliando a piena mano il tumore tanto a muscolo gran pettorale rilasciato quanto a muscolo teso è possibile spostarlo in tutti i sensi, ciò che dinota l'assenza assoluta di saldamento, di aderenza colla parete toracica e col muscolo gran pettorale istesso. Nessun ingorgo ghiandolare.

I fenomeni funzionali dei singoli apparecchi risultarono tutti negativi.

La discussione portata in clinica il giorno 11 dicembre è sostenuta da me facendo diagnosi di *Sarcoma*, dopo avere esclusi tutti gli altri possibili processi affini cioè fibroma, lipoma, male di Reclus o malattia cistica della mammella, mastite cronica e principalmente carcinoma.

Questo viene in ultimo escluso :

per il volume considerevole raggiunto in breve tempo dal tumore ;

per la pelle distesa, lucente, violacea che lo ricopre ;

per lo sviluppo di una rete venosa molto manifesta ;

per la forma globosa ;

per il capezzolo spianato più che retratto;
per la mancanza di dolore passivo;
per l'assenza d'ingorgo ghiandolare;
per la non aderenza colla pelle soprastante;
per il non saldamento colla parete toracica;
perchè il tumore è incapsulato;
per la consistenza ineguale dal duro al molle;
per il decorso rapido in secondo tempo più del carcinoma stesso;
per la età della inferma.

Ciò che attirava l'attenzione era la febbre la quale era arrivata sino a 39° 2; sarà dipesa da qualche focolaio di suppurazione? sarà stata reumatica? sarcomatosa? i dolori saranno stati reumatoidi? o delle nevralgie dovute a neuriti neoplastiche?

Al Clementi balenò l'idea di una possibile ripetizione di processo nella regione dell'arto inferiore, dove l'inferma accusava dolore e il dubbio si fece realtà.

Stante però la presenza della febbre e la persistenza dei dolori non si credette opportuno eseguire l'operazione, la quale si differì per altri 22 giorni, finchè il due gennaio dal Clementi si esegue l'amputazione della mammella. L'anestesia va bene.

Non si fa lo svuotamento del cavo ascellare.

Il tumore è incapsulato e pesa kgr. 2 e gr. 200.

All'apparenza grossolana esso è lobato, la superficie del taglio liscia ora è grigio-biancastra, rossastra, grigio-brunastra, ora bianco-giallastra a seconda i punti, ora di consistenza media e ora dura, inoltre la superficie di sezione presentasi asciutta, fibrata. Nella metà sinistra notasi un rammollimento mucoso come se fosse una cisti della grandezza di una nocciuola, il cui contenuto è quasi liquido, di colorito bianco giallastro come purulento.

Stato della inferma dopo l'operazione.

I dolori persistono al ginocchio destro e gamba relativa, alternandosi anche nell'altro lato non che agli arti anteriori e fianco sinistro, principalmente irradiantisi per tutto l'ipocondrio corrispondente.

Lo stimolo al vomito non è raro, finchè a un certo punto riversa il menomo che ingerisce. Il polso arriva anche fino a 130; respiro sino 28, la febbre è costante con carattere intermittente irregolare. Massima torpidità nella ferita con suppurazione abbondante da richiedere la medicatura due volte al giorno; i bordi della ferita per nulla attaccati anzi in certi punti mortificati e necrosati; comparsa di ascessolini alla fossetta di Mohrenheim e all'epigastrio.

Il giorno 4 febbraio le condizioni della inferma si aggravano: vomito continuo, costipazione, meteorismo, smania, incontinenza d'urina; la parola prima disartrica si sospende del tutto, anemia e depressione profonda — morte il sette febbraio.

Autopsia eseguita il 9 febbraio dal prof. Petrone. Sezione 48 ore dopo la morte. Assenza di rigidità cadaverica. Alla ispezione esterna del cadavere si nota alla regione mammaria destra una piaga di forma elissoidale col diametro massimo parallelo al diametro longitudinale del torace della dimensione di circa ctm. 10×4 . I bordi di questa piaga sono sottili, scollati in molti punti; il fondo granulante di colorito rosso grigiastro, costituito dalle masse muscolari della regione toracica anteriore.

Al di sotto di questa piaga e a qualche centimetro di diametro di distanza trovasene un'altra di forma rotondeggiante della grandezza di uno scudo, della stessa natura. Inoltre osservasi un seno fistoloso a margini netti, dal quale fuoriesce un liquido sanioso in corrispondenza della parte anteriore della regione deltoidea. Alla specillazione si può stabilire che la direzione di questo seno è orizzontale, profondo circa 5 cm, termina a fondo cieco, ciò che si conferma disseccando la località.

A un esame accurato di tutto l'apparato ghiandolare sottocutaneo non si potè notare macroscopicamente alcun infiltramento.

Niente altro si osserva alla ispezione esterna.

Cranio. Nulla di notevole al cuoio capelluto. Sulla faccia esterna della volta del cranio, in corrispondenza della porzione infero-interna del parietale destro, al disotto del periostio si nota una tumefazione di forma tuberosa, piana, di consistenza molle, della grandezza di un due soldi, che alla superficie del taglio mostra un aspetto midollare; null'altro di notevole nel periostio della volta cranica. Asportata la calotta si vede che la tumefazione anzi descritta attraversa la diploe e il tavolato interno, sporgendo in parte nella cavità craniana, usurando tutto lo spessore della calotta dall'esterno allo interno. Null'altro alla superficie interna della volta cranica, se si eccettui una erosione della grandezza di un soldo nel tavolato interno del parietale sinistro a 2 cm, dalla sutura sagittale, per cui traspare il colorito rosso della diploe.

Corrispondentemente sulla faccia esterna della dura madre si osserva una chiazza neoplastica, rotondeggiante, lobulata, di colorito bianco-giallastro e di consistenza molle.

Il collabimento della dura madre è un poco meno del normale.

Esaminata quindi la faccia interna nulla si osserva di anormale, nemmeno in corrispondenza della chiazza neoplastica descritta.

Il seno longitudinale è scarso di sangue. La pia madre trovasi profondamente anemica.

Asportato il cervello si nota alla base di esso un poco aumentato il contenuto degli spazi subaracnoidi; anemica pure la pia madre della base. Niente di anormale nei vasi del circolo di Willis e nell'arteria basilare e nelle arterie di Silvio. Esaminando la gran falce e il tentorio si nota infiltramento neoplastico lobulato, che comincia dalla gran falce e si estende principalmente al lato sinistro.

Nulla di notevole nella dura madre della base del cranio e nelle ossa corrispondenti. Alla sezione del cervello i punti sanguigni scarsi; normale lo splendore della superficie del taglio, normale il rap-

porto tra la sostanza grigia e la bianca, il contenuto ventricolare, i gangli.

Cavità toraco-addominale.

All'apertura dello addome il grande omento appare retratto, inspessito, di colorito giallo rossiccio. Alla superficie del taglio del margine inferiore libero, che è la parte più inspessita, si nota un colorito grigio biancastro, come lardaceo per infiltramento neoplastico.

Nessuna anormalità nella topografia dell'intestino e degli altri visceri. Nel cavo peritoneale trovasi un liquido sieroso torbido della quantità di mezzo litro.

Rimuovendo le anse intestinali in corrispondenza dei reni e delle ovaie si vedono tumori duri e biancastri.

Aperto il cavo toracico si vede del liquido siero sanguinolento nelle due cavità pleuriche in quantità di 200 gr. circa per ciascuna. I polmoni collabiscono come normalmente; l'aja cardiaca è normale. Aperto il pericardio trovasi il liquor pericardii leggermente aumentato.

Dietro lo sterno in corrispondenza della 5^a cartilagine di destra e lungo il decorso della mammaria interna si vede una tumefazione della forma di una nocciuola, che esattamente isolata e studiata ha l'apparenza di una ghiandola sarcomatosa. Estratti i polmoni, si notano le solite macchie nerastre per pneumoconiosi. Al taglio esce un liquido finalmente spumoso (edema polmonare). Nella laringe, trachea e nei grossi bronchi c'è muco misto a un poco di siero sanguinolento, proveniente dai polmoni. Il cuore collabisce più dell'ordinario; epicardio e vene coronarie normali; miocardio, rammollito, pallido, giallastro alla superficie del taglio; endocardio e valvole normali; nelle cavità ventricolari notevolmente dilatate grumi fibrinosi tendenti al giallo.

Asportato l'intestino, escluso il retto e il duodeno, alla sezione niente mostra di anormale.

Fegato. Appare più piccolo, pallido, di consistenza diminuita con tre noduli sarcomatosi, dei quali uno al margine sinistro della piccola ala, della grandezza di una noce, l'altro più piccolo un po' all'indietro del primo e il terzo alla faccia inferiore, là dove il legamento terete entra nel fegato: alla sezione si vede che questo ultimo nodulo è cresciuto nella massa del fegato per l'estensione di una piccola arancia. Al taglio si vedono meglio questi tre nodi sarcomatosi, che si approfondano nel parenchima epatico, in cui si nota una diffusa degenerazione grassa. La cistifellea quasi vuota di bile.

Milza. Appare leggermente ingrandita, pallida, di consistenza diminuita con alla superficie alcuni piccoli noduli rotondeggianti che non vanno al di là di 2 mm. di diametro, di aspetto bianco midollare. Alla superficie del taglio questi piccoli noduli sembrano dei sarcomi iniziali.

Tagliando la milza si vede la polpa aumentata e di colorito roseo: le trabecole sono meno evidenti. Stomaco, duodeno e pancreas normali.

Reni. Appaiono ingranditi del doppio: le capsule adipose inspessite. Liberati da queste si vedono bernoccoluti, di colorito bianco-grigiastro. Il rene destro alla superficie del taglio mostrasi completamente infiltrato più nella sostanza corticale, meno nella midollare. Infiltramento notevole ai calici, alla pelvi, all'uretere, che sembra trasformato in un cordone quanto un dito con atresia del lume.

Il rene sinistro presenta lo stesso infiltramento ma meno nei calici e non trovasi alterato l'uretere corrispondente. Le capsule surrenali notevolmente ingrandite e trasformate per l'infiltramento sarcomatoso; però si apprezza ancora bene la parte midollare pigmentata in giallo-bruniccio.

Estratti gii organi del piccolo bacino si vedono infiltrati l'utero, e le trombe, ingrossate del sestuplo le ovaie per l'invasione sarcomatosa; presa pure la vescica nella sierosa e muscolare. Niente nel retto.

Nell'*articolazione* del ginocchio destro, dove la cli-

nica avea richiamata l'attenzione, non si trova che un lieve aumento della sinovia di carattere sanguinolento; invece al lato interno della tibia destra, terzo superiore, si trova una tumefazione, di forma oblunga, lobulata, quasi fluttuante, di genesi periostale, che usura l'osso, il quale alla sua volta viene ad essere interessato anche nella sua faccia antero-esterna e posteriore, cui la neoplasia di colorito grigiastro fa di manicotto, infiltrando anche e trasformando i tessuti muscolari circostanti.

Alla superficie del taglio è di aspetto midollare.

Diagnosi anatomica

Sarcoma midollare della mammella destra asportato con operazione chirurgica.

Infezione secondaria rapida, principalmente nei reni e capsule surrenali in forma di infiltramento diffuso fino all'uretere (sarcomatosi); produzione secondaria in vari periostii, nel fegato, nel peritoneo. Grosso tumore sarcomatoso in ambo le ovaie probabilmente della stessa data del tumore mammario (moltiplicità maligna).

(Vedi i pezzi conservati al Museo di Anat. Patol. Catania)

Un tumore di tale fatta senza alcuna lesione di continuo della pelle, di volume così considerevole da raggiungere in meno di due mesi la grandezza di una testa d'adulto, valeva la pena trattarlo dal lato batteriologico, affine di apportare un possibile contributo alla teoria parassitaria dei tumori maligni.

Come ho dimostrato, caduti i bacilli, caduti i coccidi, quando io imprendevo il mio lavoro, vi erano di moda i blastomiceti di Sanfelice e Roncali, i quali rappresentano tuttora la terza epoca dei neoplasmi nel suo periodo di declinazione.

Era mio intendimento, che una nota sorgesse sulla loro maggiore o minore inesistenza, sul loro potere patogeno più o meno specifico delle neoformazioni maligne, quando dei lavori contrari aveano

messo tutto a soqquadro, come era avvenuto per i psorospermi.

La mammella fu amputata dal Clementi con tutte le regole asettiche della moderna chirurgia. Pregai il Prof. perchè non lo spaccasse allo scopo di mostrarne la struttura macroscopica; l'avvolsi in garza al sublimato, cotone al sublimato, makintosh e la portai in laboratorio batteriologico.

Io qui esporrò semplicemente i fatti; le considerazioni faranno obbietto dell'ultima parte critica del mio studio.

Di tutto il materiale disponibile una parte servì per l'anatomia patologica, una parte per i trapianti di tessuto neoformativo ai vari animali, cavie, conigli, cani; due parti per gl'innesti di cultura.

I pezzi fissati e induriti in alcool gradualmente e in liquido di Muller furono alcuni trattati col processo Foà e altri con i due metodi di Sanfelice e trovai migliore quello (1), dopo fissazione in sublimato e di questi, il primo processo di Sanfelice col violetto di genziana (2), dopo fissazione in liquido di Muller.

(1) Metodo Foà: fissazione dei pezzi in sublimato (soluz. acq. satura a caldo di sublimato 7.50 % in una soluz. di Na. Cl. al 0.50 %) dove si lasciano 24 ore; completo lavaggio in acqua 24 ore. indurimento per 24 ore in alcool 30.70.96 %. I pezzi rimangono in paraffina liquida per 6 ore a 50° nella stufetta di Mayor; indi inclusione e le sezioni si colorano sul portoggetti con ematossilina p. 5, safranina p. 2, acqua p. 20, quale colorazione si mantiene per 10'. Indi dopo trattamento con alcool picrico alcool s'aggiunge per qualche minuto una soluz. molto diluita d'orange e indi successivo trattamento d'alcool, xilolo, balsamo.

(2) Metodo Sanfelice: i pezzi fissati e induriti in liq. Muller con successivo passaggio graduale nella serie degli alcool, l'ho posto in acqua distillata sino a che se ne sono imbevuti, colorati in toto con litio carminio 24 ore sono stati trattati con alcool acido e poi alcool assoluto. Dopo 24 ore d'immersione in xilolo i pezzi sono rimasti circa 6 ore nella stufa di Mayor in paraffina liquida 50°: versamento nella

Osservazione col Leitz (obb. 7. ocul. 3.). Potè confermarsi la diagnosi di sarcoma e di altro non mi occupai avendo voluto riguardare il tumore dal lato batteriologico, per nulla lasciandomi trasportare da illusioni.

I trapianti negli animali, che mantenni in vita per più di tre mesi, furono assolutamente negativi; dopo circa 40 giorni a due mesi il tessuto sottoposto alla cute degli animali era completamente riassorbito e l'autossia di ciascun individuo eseguita dopo circa quattro mesi dalla inoculazione per nulla attirò la mia attenzione.

Di culture feci tre serie di osservazioni:

I. dal tumore sarcomatoso mammario dopo sei ore dalla operazione.

II. dal tumore sarcomatoso mammario dopo 30 ore dalla operazione.

III. dagli organi cadaverici sarcomatosi.

I. Sarcoma dopo 6 ore dalla operazione

Svolto il neoplasma dalla garza, in cui era avvolto, fu trattato con tutte le regole di batteriologia. Raschiai con un coltello arroventato varie superficie di sezione del tumore e dal succo ottenuto feci innesti in tubi con i mezzi comuni di nutrizione, non che delle culture a piastre di Koch: la sola gelatina fu posta a temperatura d'ambiente 22°, le altre sostanze furono messe in istufa a 37°; dopo 24,48 ore si ebbe per risultato:

— tubi di gelatina, brodo, agar glicerinato sterili;

forma. Le sezioni attaccate con albumina glicerinata sui portoggetti sono liberate dalla paraffina con lo xilolo; indi trattate con alcool assoluto si sono sottoposte al liq. di Herlich per 5-10', tolto il quale e lavate le sezioni con acqua distillata ho aggiunto poche gocce di una soluz. d'acido ossalico 0.5 %: il quale fissa il colore nei parassiti; indi acqua distillata, alcool assoluto, xilolo, balsamo.

— tubi di gelosio, sviluppo di bacilli con fluidificazione del mezzo ;

— tubi di agar-agar , sviluppo di cocchi , che dubitando fossero forme piccole di blastomiceti, come risultano dalle tavole del Corselli e Frisco, ne feci le culture a piastre per isolarle e coltivarle : rimasero sempre cocchi nei trapianti, che feci in gelatina, mantenuti parecchio tempo.

— due piastre di gelatina sterili : ma in due sviluppi di colonie cocchiche , i cui trapianti in agar agar fecero sempre vedere le stesse forme senza ingrandirsi nè trasformarsi.

Fatte quelle culture, lasciai allo scoperto la massa del tumore ; ma non ordinai che fosse portato via. Intanto mi sovvenne alla mente il consiglio di Metschnikoff, già seguito dal Castronovo nel laboratorio del Grassi dal lato istologico ; io volli riguardare la cosa batteriologicamente e rifeci le culture dopo parecchio allo scopo di poter notare qualche modificazione negli elementi parassitari.

Ebbi però un rimorso che delle ore il tumore era rimasto esposto ; ma non ne feci caso.

L'indomani rifeci le culture.

II. *Sarcoma dopo trenta ore dalla operazione.*

Gli stessi mezzi di nutrizione di cui disponeva il laboratorio furono ritentati.

Lo sviluppo di forme estranee in qualunque tubo, o placca fu enorme ; corti bacilli, bacilli sporigeni, cocchi, micrococchi, stafilococchi, diplococchi invasero le sostanze nutritive e preparati ne feci delle centinaia ; ma in 6 preparati colorati colla fucsina fatti da tubi di gelatina in verità intravidi qualche cosa che non erano affatto cocchi.

Erano spore o forme blastomicetiche ?

Il Di Mattei in alcuni ne osservò delle une e delle altre e mi consigliò le culture a piastre facendo cinque passaggi per ciascun tubo di cultura. In tutte e trenta le placche vi fu sviluppo di colonie dopo

24,48 ore e di ciascuna una dopo l'altra feci il preparato corrispondente.

Quando il microscopio mi fece osservare delle forme blastomicetiche, pronunziai l'*archimedeo eureka* ma molto precocemente e improntamente, dappoichè terminati i preparati delle colonie di tutte le placche, io aveva di già a disposizione cinque colonie di blastomiceti, una differente dall'altra per caratteri morfologici, e fisici. Alcune erano cromogene. Al Di Mattei venne il sospetto che fossero cadute dall'aria.

Di ciascuna pertanto fece un trapianto in tubo di gelatina e uno in tubo di agar glicerinato; questo fu posto in istufa a 37° e rimase sterile; quello alla temperatura ambiente 22° diede sviluppo dopo 24 ore a cultura pura blastomicetica. Così io aveva cinque culture pure di fermenti, di cui volli studiare la morfologia, la biologia, il valore patogeno, senza preoccuparmi del giudizio dato dal Di Mattei.

Usai per tutte vari metodi di colorazione: la fucsina l'ematossilina e safranina, il bruno di Bismark in soluzione acquosa satura al 4 0/0 il quale corrispose in modo migliore.

Osservazione Koristka obb. 8. oc. 3.

Tutti e cinque i tipi osservati in goccia pendente dimostrarono una moltiplicazione per gemmazione. Lo sviluppo per tutti fu più rigoglioso in agar glicerinato e specialmente in patata.

1.^a Forma

— La colonia nella piastra è superficiale, sollevata a cupola, di aspetto bianco grigiastro come acciaio; a piccolo ingrandimento si presenta a bordi regolari rifrangenti. Il preparato colorato con fucsina dà a vedere delle cellule varie della grandezza di un granulo a quella di una testa di spillo, l'una ben distinta dall'altra, di forma rotonda, ovale, ellittica; alcune colorate in tutta la loro estensione, altre di più in alcuni punti del protoplasma sia cen-

trali che periferici. Fatto il trapianto, come ho detto, in agar glicerinato e gelatina alcalina si ha sviluppo soltanto.

— In gelatina a 22°. Il blastomicete non fonde il mezzo nutritivo, lo sviluppo è lento; in superficie si hanno delle patine bianchicce limitate al punto d'infissione, le quali estendendosi tendono a confondersi. Lungo l'infissione si partono delle strisce come barbe più intricate e alle volte riunite a piccoli ciuffi, vicino la superficie della gelatina già torbida, mentre man mano vanno decrescendo per finire a piccoli punti, granuli rotondi staccati.

Il preparato colorato con fucsina fa osservare delle forme più tendenti alla sfericità, non incapsulate, di grandezza variabile e che presentano di caratteristica la loro unione reciproca per filamenti da costituire come una rete.

Da questa cultura in gelatina ritento secondariamente i trapianti ne' vari mezzi di nutrizione, ottenendo lo sviluppo in tutti dopo 24 ore.

— In gelosio lo sviluppo avviene in superficie e lungo l'infissione e il preparato colorato con bruno di Bismarck fa osservare gli elementi più uniformi, più stretti l'un l'altro senza quei fili d'unione, con un protoplasma ricco di granuli. Le forme più piccole sono intensamente colorate.

— In brodo lo sviluppo è molto scarso, esso rimane perfettamente limpido: solo al fondo si va depositando come polvere, che appena solo dopo otto giorni acquista la grandezza di una lente, di colorito biancastro: agitando il tubo, si solleva come nubecola, la quale tende a ridepositarsi al fondo, lasciando molto leggermente torbido il liquido. Il preparato al bruno di Bismarck dà forme generalmente piccole e per eccezione qua e là se ne trova qualcuna grossa.

— In agar agar si ha una patina acciaio, umida, solo in superficie, presentando col tempo dei mammelloni e assumendo una tinta più grigiastra. Niente lungo l'infissione. Il preparato alla fucsina dà gli

elementi blastomicetici, intensamente colorati, più o meno sferici ed uniformi, qualcuno è molto rifrangente. Lo stesso quasi si osserva nella cultura

— In agar glicerinato.

— In patata lo sviluppo è rapidissimo: si ha una patina umida bianco-grigiastra, sollevata a bordi irregolari e a superficie mammellonata specialmente nella zona periferica della placca.

Il preparato fa osservare gli elementi per lo più ovalari, a uno, due, sino otto, dieci come contenuti in una capsula e ciascuno attorniato da un alone non colorato. È importante potersi notare facilmente degli elementi con delle gemmule o in un polo soltanto o nell'uno e nell'altro. La fucsina li colora intensamente.

Della cultura in brodo di 21 giorni mi servo per la inoculazione a due cavie, dopo essermi accertato della purezza mediante parecchi preparati.

Non uso il metodo dei passaggi su piastre, temendo un inquinamento consecutivo durante l'intervallo dello sviluppo.

Una cavia maschio del peso di 356 gr. riceve in cavità peritoneale tre siringhe di Pravaz di coltura pura dopo agitato il tubo.

Una cavia femmina del peso di 602 gr. riceve sotto cute altre tre siringhe di Pravaz nella regione addominale. Nessun elevamento di temperatura.

Sino a dopo circa 80 giorni in nessuna delle due si è presentata cosa, nè localmente nè generalmente. Esse sono aumentate di peso sino 100 grammi ancora. L'autossia negativa.

2.^a Forma

Eseguito lo stesso procedimento che per la prima, è stato possibile lo sviluppo nei vari mezzi di nutrizione per secondo passaggio dalla gelatina. Se ne differenzia questa specie per caratteri fisici cioè:

— La colonia nella placca di Koch a parità di

tempo si presenta molto meno sviluppata e di un colorito tendente al rossastro.

— Nel tubo in gelatina lo sviluppo è tanto in superficie che lungo l'infissione e il preparato dà forme sfero-ovalari, distinte l'una dall'altra, di cui alcune sono unite per filamenti soltanto, ma tutte presentano metà di grandezza delle forme su descritte. Sono assolutamente assenti gli elementi granulari.

— In gelosio il colorito della cultura è rosso arancio e questa solo guadagna il centro della superficie culturale, da cui si dipartono come delle fettucce dritte granulari, che pescano nel mezzo nutritivo rendendolo torbido ma non fluidificato. Nel preparato al bruno di Bismarck gli elementi blastomicetici sono addossati l'un l'altro tendendo più alla sfericità; ciascuno è fornito di propria membrana con protoplasma omogeneo, rifrangente, privo di corpi granulari nel suo interno.

Sembrerebbero delle uova.

— In brodo lo sviluppo è molto lento e si presenta al fondo non come una lenticola, ma sparso, pur mantenendosi il mezzo limpido e chiaro.

— È rapido lo sviluppo in agar agar, guadagnando tutta la superficie del mezzo solido, dalla quale si partono come nastri piegheggiati granulari. La patena così formata è di un colorito rosella tendente sempre più al rossastro.

Il preparato all'ematossilina e safranina farebbe a prima giunta intravedere un tessuto ghiandolare e precisamente mi diede l'idea delle ghiandole peptiche con cellule delomorfe e adelomorfe. Gli elementi stanno aggruppati e addossati l'un l'altro.

— In agar glicerinato la patena dopo essersi estesa su tutta la superficie presentando un bordo frastagliato policiclico, presenta dei mammelloni, che si sollevano di colorito più rosso, umidi, splendenti. Lungo la infissione le fettucce finiscono ai loro margini con ciuffetti che sembrano delle ciglia.

Nel preparato al bruno di Bismarck gli elementi

parassitari sono sformati, perdendo quella uniformità che si è riscontrata prima.

— Finalmente in patata, in cui lo sviluppo, si ha non prima delle trenta ore almeno visibilmente indi rapidamente costituisce una membranella rosso-mattone.

Della cultura in brodo di 24 giorni faccio la inoculazione a una cavia maschio del peso di 406 grammi con una siringa e mezza di Pravaz in cavità peritoneale ed a

Una cavia femmina del peso di 597 gr. con due siringhe sotto cute nella regione addominale. Nessun risultato sino 70 giorni dopo.

Autossia nulla.

3.^a Forma

Carattere differenziale è il colore della colonia rosso-giallastro, come di zucca. Gli elementi sempre variano di forma dalla sferica alla ovalare con protoplasma, che si colorisce parzialmente colla fucsina da simulare apparenza nucleare.

I preparati delle forme coltivate in agar glicerinato e di quelle in patata farebbero sospettare, che non si trattasse della stessa specie; tale distinzione apporta il mezzo nutritivo.

Nella patata la membrana che si costituisce rapidamente dopo trenta ore dal trapianto, è piuttosto di colorito rosso mattone, granulosa nella sua superficie, di aspetto secco piuttosto, affatto brillante, mentre in agar è madreperlaceo.

Il preparato della cultura in agar glicerinato dà a vedere gli elementi blastomicetici come chiusi in una capsula; ciascuno fornito di propria membrana, addossati l'un l'altro.

La cultura in brodo di un mese concentrata al fondo in forma lenticolare serve per la inoculazione di due cavie.

Una, maschio del peso di 705 gr. con tre iniezioni intraperitoneali e

Un'altra, maschio del peso di 395 gr. con due iniezioni sottocutanee.

Dopo 2 mesi nulla presentano, che possa accennare a un possibile processo locale o ad una infezione generale. Autossia nulla.

4.^a Forma

Si avvicinerebbe per analogia di colorito acciaio alla prima; ma se ne distingue per la grandezza essendo appena metà della suddetta con elementi più o meno uguali, uniformemente colorati con la fucsina.

Col tempo il colore tende al grigio rossastro specialmente sul gelosio, e al cinereo scuro nella patata, e al biancastro sporco in agar agar, dove la cultura è brillante.

Nel preparato della cultura in patata è caratteristico l'aspetto bastoncellare degli elementi colorati alla fucsina, sembrano veri bastoncelli assottigliati agli estremi e portanti in un polo soltanto o a tutti e due delle gemmule in connessione colla forma più grande per uno strozzamento.

Sono disposti o a catena o come diplococchi.

La coltura in brodo la trovo scarsa e inquinata per presenza di bacilli; quindi mi valgo di due anse di cultura in agar disciolte in brodo per fare la inoculazione alle solite due cavie.

Cavia maschio del peso di 500 gr. con una iniezione e 1½ intraperitoneale.

Cavia femmina del peso di 602 gr. con quattro iniezioni sottocutanee.

Dopo 55 giorni ancora nessuna manifestazione. Aumento di peso. Autopsia nulla.

5.^a Forma

Finalmente questa ultima forma presentasi di colorito rosso mattone nel gelosio; rosa chiaro e di aspetto madreperlaceo gelatiniforme in agar agar,

rosso giallastro in agar glicerinato, anche rosso intenso in patata.

La cultura in brodo di 40 giorni serve per inoculare

Una cavia femmina del peso di 576 gr. con due iniezioni intraperitoneali e

Una cavia femmina del peso di 602 gr. con due iniezioni e mezza sottocutanea nella regione addominale. Dopo cinquanta giorni ancora nulla. Autossia negativa.

III. *Organi cadaverici sarcomatosi*

Questa ultima serie di culture la credetti non meno importante. Cinquanta ore dopo che era avvenuta la morte, giacchè l'autopsia si fece dopo 48 ore, io tentai gli innesti dei vari organi affetti di sarcomatosi e cioè:

- α) *dal sarcoma periostale del cranio*
in brodo sviluppo di cocchi al fondo,
in agar agar sviluppo di corti bacilli.
- β) *dal rene*
in brodo sviluppo di bacilli e cocchi al fondo
in agar sterile.
- γ) *dal sarcoma periostale della tibia*
in brodo sviluppo di cocchi al fondo
in agar glicerinato sviluppo di corti bacilli
soltanto in superficie.
- δ) *dall'ovaio*
in brodo sviluppo di cocchi,
in agar agar sviluppo di cocchi.
- ε) *dal midollo della tibia*
in brodo sviluppo di cocchi,
in agar glicerinato sviluppo di bacilli.
- ξ) *dalla ghiandola linfatica*
in brodo sviluppo di cocchi,
in agar glicerinato sviluppo di forme batteriche piccolissime.
- η) *dalla capsula surrenale*
in brodo sviluppo di cocchi.

Dunque mai intravidi alcuna forma blastomicetica nella prima serie di culture; mai nella terza serie: perchè solo nella seconda?

Possibile che sieno caduti dall'aria, dove sono numerosi?

Parecchie volte esposi delle placche di gelatina vergini all'aria in vari locali del laboratorio per soli venti minuti; ebbene per altrettante volte mi fu possibile constatare delle colonie blastomicetiche, di cui di alcune studiai la biologia molto analoga alle forme suddescritte e pretese isolate dal sarcoma in parola.

Quando in me fu ferma la convinzione, che quei blastomiceti erano caduti dall'aria e quando il loro valore patogeno specifico fu scosso per i risultati negativi avuti negli animali inoculati, **senza alcun ritegno e per il primo io volli azzardare un innesto cutaneo di cultura pura su di me stesso alla faccia dorsale della regione tenare della mano sinistra.**

Per due giorni si mantenne per 4-5 linee attorno il punto d'innesto una reazione della cute presentandosi arrossata; ma poi è andata scomparendo e finora che sono trascorsi circa dieci mesi nulla ho da lamentare in detta regione.

Sarà mancato forse in me la predisposizione!?

CONSIDERAZIONI E CRITICA

D'onde provenivano i miei blastomiceti?

Certamente o dal tumore o dall'aria. Dal tumore io li escludo per la ragione di non essere riuscito ad isolarne una forma nella prima serie di culture fatte; mentre tutte risultavano dalla seconda serie, quando il tumore avea subito l'influenza dell'aria.

Mi si può obbiettare però, che le culture si ottennero nella seconda serie, perchè i parassiti durante quell'elasso di tempo avranno potuto riacquistare certe facoltà e proprietà necessarie perchè fossero attecchiti fuori l'organismo; ciò per appoggiare sempre il loro valore patogeno nella produzione del sarcoma. Qui entra in campo il polimorfismo e inoltre io rispondo che mai alcun altro osservatore ha atteso del tempo nelle proprie ricerche. Non avvi alcun processo sin ora conosciuto in patologia, che possa essere determinato da varie specie di elementi, tutti specifici a costituire una stessa affezione.

In tanto un parassita è patogeno di una malattia, in quanto è da solo che la produce senza intervento di altri pur essendo dello stesso genere; e questo è dogma scientifico di batteriologia.

Adunque io affermo i miei blastomiceti sieno caduti dall'aria

e per il polimorfismo ottenuto nelle culture dal sarcoma ;

e per averli potuto controllare con le placche vergini esposte allo aperto ;

e infine negando il loro valore patogeno perchè hanno avuto risultato negativo, inoculati negli animali non solo, ma nell'uomo istesso.

Ciò veniva avvalorato da una nota importante preventiva del D'Anna comparsa in sulla fine del

mio lavoro nel Suppl. Policl. 15 maggio 1897 pag. 680, il quale autore istologicamente avea potuto osservare blastomiceti soltanto (9 su 11 casi) nei tagli di tumore esposti all'aria e poscia messi in istufa, mentre i pezzi fissati immediatamente dopo l'esportazione del tumore mai presentarono parassiti.

Quale valore deve darsi alla proposizione del Roncali che "anche i fautori dei coccidi hanno visto blastomiceti ma l'hanno male interpretato?,"

Ma se si trattava solo di falsa interpretazione morfologica, almeno avrebbero dovuto poterli coltivare; intanto a nessuno, a cominciare dal Darier sino alle mie ricerche sul morbo di Paget, è stato mai possibile coltivarli quei pretesi coccidi, che per il Roncali avrebbero dovuto denominarsi piuttosto blastomiceti; mentre noi abbiamo visto come sia stata facile cosa la cultura dei fermenti a ciascun osservatore, che ha militato per la specificità di tali elementi nella produzione dei tumori. E poi perchè mettere avanti detta proposizione, quando oramai di coccidi nei tumori non si ha più idea, perchè sono stati dimostrati come pure degenerazioni cellulari e nucleari?

Dunque dopo avere assodato questa proposizione il Roncali deve convenire che gli antichi osservatori interpretarono bene e che le forme volute blastomiceti nei suoi studi istologici possibilmente saranno state ancora delle degenerazioni consimili o almeno semplicemente accidentali.

E allora quale sorte toccherà ai blastomiceti?

Io non credo che sia più felice di quella toccata ai bacilli o di quella toccata ai coccidi, come elementi patogeni dei tumori: nulla di assoluto si ha perchè tali si debbano ritenere.

Il Koch l'avea ben detto che per considerarsi un microrganismo specifico di un processo bisogna

1° che si presenti sempre costantemente in tutti i casi della stessa malattia;

2° che non addimostri la sua presenza mai in alcun' altra affezione, che non sia quella ;

3° che si possa isolare e coltivare ;

4° che così isolato e inoculato riproduca la malattia tipicamente in tutti gli animali.

Ebbene quale di queste condizioni soddisfano i blastomiceti ? Nessuna.

Io ho voluto mettere in due quadri tutti i lavori che hanno militato per la specificità dei fermenti nelle neoformazioni maligne ed essi ne danno evidente dimostrazione negativa.

N.° d'ordine	Scopritore	Denominazione	Origine	Morfologia
1.	OTTO BUSSE	Blastomiceti	Sarcoma periosteale della tibia? (Vedi pag. 19)	Corpi chiari splendenti, a doppio contorno, della grandezza di un piccolo nucleo a quella di una cellula epatica. In cultura sono sprovvisti di doppio contorno. Vita intra ed extracellulare.
2.	SANFELICE	Saccaromices neoformans	Aria e tumori	<i>Nell'organismo</i> : è circondato da membrana rifrangente e ialina; produce ifi e presenta granuli splendenti. La forma piccola ha protoplasma omogeneo; la grande ha due strati di protoplasma. <i>Nella cultura</i> è circondato da una sola membrana sottile.
3.	MAFFUCCI e SIRLEO	Saccaromices niger	Cavia morta di marasma	Parassita fornito di nucleo importante per la riproduzione cariocinetica e contenente sostanza cromatica nerastra. Vita intra ed extracellulare.
4.	CORSELLI e FRISCO	Blastomiceti	Sarcoma delle ghiandole mesenteriche.	Corpi di varia grandezza, come spore con accenno a formazione d'ifi e di miceli. Cellule in via di gemmazione o sporificazione o in fase degenerativa.
5.	CURTIS	Saccaromices subcutaneus tumefaciens.	Mixoma della regione crurale e lombare.	In forma di cellula libera o munita di una capsula secondo è in cultura o nei tessuti viventi; la forma incapsulata si trova anche in culture vecchie su mezzi zuccherati, senza essere esclusiva dello stato parassitario.
6.	AIEVOLI	Blastomiceti	Neoplasma retroauricolare. Epitelioma del ginocchio. Sarcoma delle ghiandole sottomascellari. Carcinoma mammario.	
7.	ARUCH e FERMI	Blastomiceti		

Cultura — Biologia	Inoculazione — Esiti	Osservazioni
<p>Sviluppo abbondante nei terreni ordinari.</p> <p>Sul siero di sangue vegeta producendo dei veli in superficie.</p> <p>In brodo dà un deposito spesso e cremoso.</p>	<p>Cani, conigli, topi con ascessi multipli cronici, iperplasia ghiandolare, sviluppo di tessuto di granulazione con cellule giganti e inclusioni cellulari.</p> <p>Morte soltanto dei topi.</p>	<p>Il 2 apr. 1895 un innesto con pus contenente blastom. in un cane diede un tumore nel polmone del cane costituito di tessuto di granulaz., ma senza blastom.</p>
<p>In gelatina piastre le colonie superficiali grandi, rotonde, bianche a cupola; le profonde piccole sferiche bianco-giallicce.</p> <p>In gelatina infissione sviluppo in superficie e lungo il tragitto, non fonde.</p> <p>In patata come una membrana bianco-giallastra, spessa, non splendente mammellonata.</p> <p>In liquidi nutritivi o sviluppo in superficie come velo o deposito al fondo come polvere.</p> <p>Moltiplicazione per gemmazione.</p>	<p>Cavie infezione generale; noduli formati da parassiti; morte con un cm. c. fra un mese.</p> <p>Cani di 30 inoculati solo in due, tumori locali con riproduzioni metastatiche in cui le forme parassitarie scarse sono endocellulari, raro libere più numerose alla periferia.</p> <p>Polli forme parassitarie per lo più libere, numerose al centro del tumore, benchè degenerate.</p>	<p>Quadro anatomico - patologico offerto dalle cavie ben diverso da quello offerto nelle infezioni cancerose dell'uomo.</p>
<p>Sviluppo nei comuni terreni di nutrizione; abbondantemente in patata.</p> <p>Riproduzione per cariocinesi.</p>	<p>Cavie decorso infettivo lento e locale con neoproduzioni epiteliali nel polmone e ripetizione di processo nei gangli linfatici del mediastino.</p>	
<p>Cultura primitiva solo in fucus e da questo i trapianti in altri terreni furono pure positivi; sviluppo per gemmazione o per endospore.</p> <p>Rara la produzione di forme miceliche.</p>	<p>Cavie conigli cani: formazioni neoplastiche con localizzazione alle ghiand. linfatiche, a focolai metastatici multipli col caratt. maligno di rapida e letale cachessia.</p>	
<p>Sviluppo specialmente su mezzi acidi e neutri. Affatto vegeta sul siero di sangue producendo dei veli sui liquidi di cultura; appena nel brodo.</p>	<p>Inoffensivo per le cavie.</p> <p>Patogeno ratti, sorci, cani, conigli con tumori sottocutanei ma senza infezione generale, con morte dell'animale per infezione cronica.</p>	
		<p>Non dà particolari notizie di morfologia, biologia.</p>
	<p>Innesti nel coniglio con formazione di ascessi.</p>	

N. ^o d'ordine	Scopritore	Denominazione	Origine	Morfologia
8.	FUMAGALLI e ALFIERI	Blastomiceti	Epitelioma epibul- bare.	
9.	COZZOLINO	Blastomiceti	Ipertrofie comuni dei cornetti na- sali. Epitelioma ulcera- to del padiglione orecchio.	
10.	RONCALI	Blastomices vi- trosimile dege- nerans.	Adeno - carcinoma della ghiandola ovarica.	Corpi per lo più rotondi con capsula a unico o doppio contorno, protoplasma omo- geneo e rifrangente la luce o granuloso; con protoplasma cromatico o nel centro del parassita o eccentricamente. Moltiplicaz. per gemmazione.
11.	RONCALI	Blast. vitros. de- generans.	Epitelioma lingua. Metastasi ascellari di un sarcoma mammario.	Cellule rettangolari ed ellit- tiche articolate, in mezzo alle quali, cellule rotonde; qua e là come degli ifi. Protoplasma omogeneo con due o più granuli che non sono nè nuclei nè spore.
12.	RONCALI	Blast. vitrosim. degenerans.	Adeno - carcinoma primitivo del co- lon con diffusio- ne all' omento e mesenterio.	Elementi poliformi, muniti di capsula rifrangente. nume- rosi nelle sezioni. Molte le forme degenerate; quelle gio- vani alla periferia del neo- plasma, piccole e rotonde. Riproduz. per gemmazione.
13.	RONCALI	Blast. vitrosim. degenerans.	Sarcoma dell' ileo. Sarcomi del globo oculare. Sarcomi del ma- scellare supe- riore.	Possono essere intracellulari, estracellulari e anche intra- nucleari.
14.	CONA	Blastomiceti (cinque forme)	Sarcoma della mammella de- stra.	Vedi pag. 39 ^a -44 ^a .

Cultura — Biologia	Inoculazione — Esiti	Osservazioni
		Si vedono forme solo nel giovane connettivo interstiziale.
		Osservazioni istologiche.
		Semplici osservazioni istologiche.
<p>Sviluppo in liquidi acidi e zuccherati.</p> <p><i>In gelatina piastre</i> colonie bianco-grigie senza fusione della gelatina.</p> <p><i>In gelatina infissione</i> in superficie una patena asciutta, bianco-lattea; lungo il tragitto come striscia raggiata.</p> <p><i>In agar piastre</i> dai margini irregolari delle colonie si partono come ifi.</p> <p><i>In agar a becco di flauto</i> una patena spessa bianco-lattea, splendente umida.</p> <p><i>In patata</i> le forme sono il doppio.</p> <p><i>In brodo</i> come polvere al fondo; nelle culture vecchie aspetto fiocconoso.</p> <p>Sviluppo per gemmazione.</p>	<p><i>Cavie</i> morte tra 15-30 giorni; ingorgo delle ghiandole ascellari, inguinali, mesenteriche di colorito bianco-grigiastro, consistenti al taglio.</p> <p>Noduli all' omento, pancreas e alla milza.</p>	<p>L' Autore non ammette analogia fra le lesioni dell'uomo e della cavia contro l'idea di Corselli e Frisco.</p> <p>Combatte le spore di Corselli e Frisco.</p> <p>Combatte la presenza di nucleo.</p>
	<p>Patogeno per le cavie tra 15 - 30 giorni.</p>	
<p>Cultura primitiva soltanto in gelatina; in secondo passaggio sviluppo nei comuni mezzi di nutrizione da laboratorio.</p> <p>Moltiplicazione per gemmazione.</p>	<p><i>Cavie</i> in cavità peritoneale e sottocute con risultato negativo per il tempo trascorso tra 50 giorni a 2 mesi e mezzo.</p> <p><i>Uomo</i> inoffensivi per due mesi e più, sino un anno.</p>	

1. Di molti autori, che si sono prefissi isolare microrganismi blastomicetici dai tumori, ben pochi ci sono riusciti e di questi fortunati mai si sono trovati due d'accordo nelle loro ricerche sperimentali circa l'unicità dell'elemento specifico, come risulta dal mio quadro.

Così si ha il *Saccaromices neoformans* di Sanfelice, il *Saccaromices niger* di Maffucci e Sirleo, il *Saccaromices subcutaneus tumefaciens* di Curtis, il *Blastomicrosporium vitrosimile degenerans* di Roncali, tutti capaci a dare tumori maligni. Perchè tale e tanto polimorfismo? senza dire delle altre forme a cui il Busse, Corselli e Frisco, Aruch e Fermi, Fumagalli e Alfieri, io non diamo una denominazione; ma che si differenziano molto bene per caratteri morfologici e biologici dalle forme suddescritte.

2° La stessa forma è possibile considerarla patogena per processi diversissimi, quali l'epitelioma e il connettivoma? È un bel dire che a secondo che stimoli l'uno o l'altro tessuto, lo stesso parassita potrà favorire lo sviluppo dell'uno o dell'altro tumore.

Così il *blast. vitros. degen.* di Roncali sarà capace nientemeno che a costituirsi specifico nell'epitelioma, nel sarcoma, nell'adeno-carcinoma, tutti processi uno ben differente dall'altro, come ha insegnato sempre l'anatomia patologica.

E il Curtis vuole il suo blastomicete patogeno per un mixoma del femore; e il Cozzolino perfino per neoformazioni puramente infiammatorie dei cornetti nasali. Non dico poi le controversie degli OO. circa la morfologia del blastomicete.

Tutti gli accordano una vita intra ed extracellulare, ma Roncali lo vuole vedere anche dentro il nucleo non solo, ma nelle cellule degenerate, il che era stato sempre contraddetto a cominciare dal Foà, che mai ammise parassiti nelle cellule in preda a degenerazione.

Tutti gli osservatori concordano per la moltiplicazione per gemmazione dei parassiti fermenti; il

Corselli e Frisco la vogliono anche per sporificazione e il Maffucci e Sirleo per cariocinesi, poichè soli intravedono nell'elemento parassita la presenza di un nucleo, contro la comune opinione.

3° Pochi possono isolare dei blastomiceti dai tumori maligni e per nessuno quasi si presentano identici nella loro biologia, nel loro modo di cultura nei vari mezzi nutritivi. Mentre il Busse, Sanfelice Maffucci e Sirleo ottengono la cultura possibile nelle varie sostanze nutritive, comuni di laboratorio, senza bisogno di ricorrere a mezzi speciali preparati da Casagrandi, il Corselli e Frisco soltanto li possono coltivare primitivamente in fucus, il Curtis specialmente in mezzi acidi e neutri, io solamente in primo passaggio in gelatina e in secondo in tutti gli altri mezzi nutritivi.

4° Finalmente disparati del tutto sono i risultati delle inoculazioni alle varie specie di animali, che io mi risparmio una noiosa ripetizione, quando sono manifesti nel quadro generale.

Dopo tutto si vedrà di leggieri quale e quanta disparità nelle osservazioni, le quali tutte militerebbero contro il valore patogeno di questi microrganismi, rafforzando viepiù le idee suesposte.

Perchè dei 30 cani inoculati con blastomiceti (Sanfelice) solo due presentarono tumori?

Egli dice che non deve recare meraviglia, essendo i cani animali, in cui i blastomiceti trovano terreno sfavorevole per svilupparsi: e se con un blastomicete isolato dall'aria si è osservato così raro attecchimento, più rari ancora saranno i casi d'infezione nei cani con culture di blastomiceti isolati dai tumori maligni dell'uomo. Io crederei invece, che il parassita avesse a subire maggiori modificazioni nel passare dalla vita libera assoluta alla vita parassitaria, anzichè nel passare da una vita parassitaria all'altra col solo cambiamento dell'oste.

E poi se l'organismo dei cani è refrattario a questo attecchimento, e se i blastomiceti sono causa

dei tumori maligni ; in quanto questi esistono nei cani, intanto i parassiti specifici devono potervi attecchire. Questo è un argomento da studiare.

Tutti i blastomiceti inoculati dal Busse ai cani vi produssero sempre ascessi multipli cronici iperplastici ghiandolari.

Colla teoria parassitaria come spiegare la longevità di certi carcinomi, sino a 20 anni come quelli della regione temporale (Virchow) ?

Come spiegare la guarigione di certi cancri ?

Come la facilità delle trasformazioni maligne dai tumori benigni durante la lattazione (Bennet) ?

Come la passività dell'organo, in cui si sviluppi un nodulo neoplastico ? diffatti nel cancro epatico trasmesso dallo stomaco vi troviamo cellule gastriche cilindriche e non epatiche.

Come in ultimo spiegare la tardività della ripetizione del processo, quando i parassiti potrebbero emigrare sin dall'inizio del processo e per la via linfatica e per la via sanguigna ?

Il Durante non sa comprendere come una cellula epiteliale sotto l'azione di un parassita possa moltiplicarsi e trapiantarsi con gli elementi neoformati, che in molti casi conservano tutte le proprietà biologiche della cellula madre.

Possono delle forme degenerative nucleari assumere forme blastomicetiche ?

Sì ; forse degli autori, che si sono attenuti soltanto all'esame istopatologico senza tentare le culture dal tumore, avranno intraveduto, come è successo, dei blastomiceti in tessuti tubercolari, nella elefantiasi della vulva, in periostiti alveolo-dentarie, in irritazioni croniche cutanee (Cazin e Duplay), nell'ulcera semplice dello stomaco, nella endocardite ulcerosa, nella tisi polmonare cronica, in adeniti tubercolari, in fistole urinarie perineali, in casi di nefrite subacuta (Letulle), il che abbatte l'asserzione del Roncali, precedentemente svolta.

Quale interpretazione da dover dare ai tumori, prodotti sperimentalmente negli animali coi blastomiceti?

Gli autori, che hanno combattuto la teoria parassitaria, quasi tutti li hanno ritenuti come veri processi infiammatori cronici (Petrone).

Però nessuno di quelli, che li hanno ottenuti, ha ritentato da queste tumefazioni sperimentali le culture e le ripetizioni di processo in secondo passaggio in altri animali; ciò sarebbe stato importante secondo me per fare emettere un giudizio assoluto; perchè se fossero state produzioni infiammatorie, ripetendo gli esperimenti per vari passaggi, non avrebbero dovuto aversi più tumefazioni sperimentali.

Durante al X Cong. Chirurgico a Roma considerava i tumorisperimentali come " produzioni che potevano includersi nella classe dei granulomi, dovuti a un processo di rigenerazione. È risaputo da tutti, diceva, come l'eccitazione dei tessuti possa produrre o rigenerazione o necrosi. Sanfelice parla di cachessia e non c'è da farsene meraviglia.

Le vere neoplasie hanno il carattere di vere riproduzioni embrionali. Come può questo concetto conciliarsi con quello dell' azione di un parassita, la quale è per solito sempre distruggitrice ? „

È necessario invocare la teoria parassitaria per la malignità dei tumori ?

Dai lavori di Adamkiewicz risulta, che le cellule carcinomatose producono una sostanza venefica, di cui egli studiò le proprietà deleterie sugli animali; dagli estratti acquosi del carcinoma potè ottenere una sostanza basica, che chiamò *cancroina* simile alla neurina, perchè simili le proprietà tossiche, malgrado l'opposizione fattagli da Schimmelbusch. Anche Brieger Kitasato, Wassermann (1) poterono isolare da un carcinoma della mammella una sostanza venefica molto simile alla cancroina.

Ora quando e perchè viene elaborata questa so-

(1) Zeitschr. f. Hygiene Bd. XII He. 1892.

stanza tossica, la quale deve mettersi in circolo per avvelenare l'organismo, dandone la cachessia?

Io credo che “ la si sprigioni dell'elemento cellulare già in attivissima proliferazione, quando questo cade in degenerazione e viene ad essere alterato il suo chimismo biologico forse per influenza nervosa come vuole Petrone. Allora le sostanze prodotte dalle cellule cancerose apportano una auto-intossicazione dell'organismo stesso per cui questo ne soccombe. Ed è così anche che tumori che non entrano nella classe di quelli maligni, degenerando per leggi interne, intrinseche a noi ignote, possono essere funesti per l'organismo stesso e allora diciamo proprio, che sono tumori benigni degenerati.”

“ Ecco perchè a secondo la maggiore o minore precocità della degenerazione, a secondo la maggiore o minore resistenza dell'organismo noi avremo il corso più o meno rapido del processo neofornativo; avremo l'avvelenamento dell'organismo a distanza variabile dall'inizio dell'affezione.”

A tal uopo non sarebbe inutile, credo, studiare dal lato chimico.

1° i tumori che già hanno apportato cachessia,

2° i tumori ancora giovani, ma clinicamente maligni,

3° i tumori assolutamente benigni.

Ciò sarebbe argomento di altri lavori.

Si deve scartare assolutamente l'origine infettiva dei tumori in generale?

La risposta di questo quesito è ancora *sub iudice*; certo che la tubercolosi e la sifilide oggidì rappresentano un capitolo importante nella etiologia di certe neoplasie, e casi di tale diagnosi incontrastata clinicamente e microscopicamente si moltiplicano nei periodici per opera dei Francesi, nonchè degli Italiani.

La tubercolosi che abbia prodotto vere neoformazioni sarcomatose è fuor di dubbio giusta le pubblicazioni di Delbet, Cornil, Billroth, Pilliet.

Anche la sifilide può dare luogo a tumori identici ai sarcomi; così Nicaise osservò un infermo con enorme tumore alla regione temporale con tutte le note cliniche di un vero sarcoma e che disparve con una cura energica di ioduro. Altri fatti sono stati osservati da Delbet, Hutchison, Esmarck non solo dovuti alla sifilide acquisita, ma anche a quella ereditaria.

Anche in Italia queste idee si sono fatte strada, avvalorate da alcuni risultati e da osservazioni cliniche. D'Antona mostra due casi di sarcomi multipli della cute guariti colla cura antisifilitica, pur avendo constatato all'esame istologico il vero tipo di sarcoma parvi e fuso cellulare. Egli stesso dichiara avere avuto casi di tumori ritenuti linfomi all'esame anatomico, con esame batteriologico negativo, mentre all'innesto hanno dato risultato positivo, rendendosi chiara la loro natura tubercolare.

Il Maffucci al X Congr. Chirurg. di Roma così conchiudeva: " vi possono essere delle neoplasie, che realmente sono generate da cause infettive, e le quali meritano altra classifica, da attendere in tempo non lontano. Sostengo la dottrina infettiva soltanto in quei tumori specialmente di aspetto sarcomatoso per la grande rassomiglianza, che hanno questi con i tessuti infiammatori cronici, come ho dimostrato nei linfo sarcomi maligni „.

CONCLUSIONI

Da questo studio accurato, dalle ricerche batteriologiche, dalle considerazioni critiche chiaro risulta:

I. Allo stato attuale della scienza tutti questi presunti parassiti specifici non godono alcuna parte etiologica per lo sviluppo dei tumori maligni nello stretto senso tecnico della parola.

II. Il bacillo di Scheurlen fu smentito dalle osservazioni di Petrone, Baumgarten, Senger e venne ritenuto puramente banale.

III. I coccidi di Darier, Wickham, Souda-

kewitck, Foà, Thoma, Nils Sjöbring furono interpretati male, perchè sempre scambiati con degenerazioni cellulari, come si rileva dagli esperimenti negativi e dagli studi accurati per opera della scuola del Grassi, del Petrone, di Fabre-Domergue, Banti, D'Anna, Duenschmann, Delepine, non che dello stesso Darier, che, piacemi il ripeterlo, segna l'alpha e l'omega della teoria psorospermica.

IV. I blastomiceti di Sanfelice e Roncali, sinora risulta, non abbiano alcun valore patogeno nella etiologia delle neoplasie maligne, avuto riguardo a quanto segue:

V. Essi o sono stati falsamente interpretati nelle sezioni istologiche, perchè sono state ritenute per tali delle vere degenerazioni cellulari.

VI. Oppure se gli studi sperimentali li hanno rinvenuti come veri organismi viventi, essi vi si sono trovati accidentalmente, perchè sempre caduti dall'aria, dove sono numerosi.

VII. Ciò viene avvalorato da due lavori ultimi, comparsi in quest'anno, vuol dire da quello di D'Anna (laboratorio Durante) considerato dal punto di vista anatomo-patologico, e dalle mie ricerche batteriologiche (laboratorio Di Mattei).

VIII. Le quali portano alle seguenti deduzioni:

α) da tre serie di culture fatte dal sarcoma mammario, solo nella seconda, come dianzi è esposto potei isolare e coltivare cinque forme di blastomiceti, ben distinte l'una dall'altra dopo parecchio tempo d'esposizione del materiale all'aria;

β) l'accidentalità di tali fermenti ha avuto il suo controllo nelle placche vergini esposte all'aria istessa;

γ) l'inoculazione di colture pure di blastomiceti nelle cavie sia in cavità peritoneale che sotto cute ha dato risultato perfettamente negativo sin dopo due mesi in media;

δ) l'innesto cutaneo tentato su di **me stesso** non ha avuto esito più confortante;

ε) il trapianto di pezzi di tessuto neoplastico

agli animali di diversa specie è stato completamente negativo, come ha dimostrato l'autopsia di ciascuno dopo un tempo non minore di tre mesi dallo avvenuto trapiantamento.

IX. Adunque il valore specifico dei fermenti per la produzione dei tumori è da porsi in quarantena, molto più che in caso contrario dovrebbe rinunziarsi alle leggi di Koch.

X. Le tumefazioni sperimentali consecutive alla inoculazione dei blastomiceti sono da ritenersi piuttosto veri processi infiammatori, oppure vere colonie di elementi blastomicetici coltivatisi in seno ai tessuti.

XI. Dopo tutto, scartati i microrganismi di tal genere come agenti etiologici delle vere neoformazioni maligne, bisogna fare un passo indietro e ritornare alla semplice dottrina dei *Germi embrionali di Durante-Cohnheim*, come causa efficiente, la quale sempre è intrinseca nell'organismo.

XII. Tale dottrina si consocia alla Teoria irritativa di Virchow-Ziegler, la quale esplica la causa determinante, che può essere anche esterna.

Così uno stimolo, una irritazione duratura, una diatesi specialmente l'artritica possono risvegliare il potere proliferato latente, proprio dei germi embrionali, i quali incessantemente si moltiplicano tendendo a riprodurre un tipo fisiologico, che non sempre raggiungono.

XIII. Che i tessuti embrionali, fetali sieno capaci, trasportati in terreno straniero anche di animale diverso, di proliferare comportandosi come organismi vivi, è dimostrato ad evidenza dalle ricerche fatte da Zahn nel 1877 (Rapp. del Congr. medico internaz. di Ginevra) e da Leopold (Virch. Archive vol. 85 283 p.) dalle quali risulta, che i frammenti invece di tessuti d'animali adulti non attecchiscono su terreno straniero.

XIV. Petrone di Catania pensa, che la genesi dei tumori non si fa solamente da germi embrionali;

ma anche da cellule della vita estauterina di biologismo embrionale.

XV. Pur rimanendo intatta la distinzione tra tumori di genesi epiteliale e di genesi connettivale, resta solamente possibile l'origine infettiva (tubercolare e sifilitica) per alcuni tumori connettivali — tipo sarcoma.

I tumori epiteliali non sono per nulla scossi nella loro etiologia e patogenesi.

FINE.

INDICE

Generalità	pag.	5
PARTE I. <i>Epoche parassitarie</i>	„	7
I. Schizomiceti	„	8
II. Protozoi	„	9
Trasmissione e contagio dei tumori	„	14
Cultura degli sporozoari dei tumori	„	16
III. Blastomiceti	„	19
PARTE II. <i>Caso clinico</i>	„	28
Anatomia patologica	„	31
Culture di blastomiceti	„	37
PARTE III. <i>Considerazioni e critica</i>	„	47
Conclusioni	„	59



Pubblicazioni dell' Autore

1° **Il Morbo di Paget** — (Contributo sperimentale) — Monografia di pag. 48.

2° **La Sifilizzazione** — (Quesito) — n. *Riforma med.* A. XIV, N. 112, p. 442.

3° **Contributo al trattamento epicistico nella calcolosi della donna** (*Il distensore della vescica*) — n. *Policlinico*, A. IV (1898).

4° **I presunti parassiti nei tumori maligni** — Estratto Tesi Laurea — di pag. 64.

